LANE MEDICAL LIBRARY STANFORD
F34 .R72 4 OLD
Traite de physiologie normale et pathol
24503272601

TRAITÉ DE PHYSIOLOGIE NORMALE ET PATHOLOGIQUE

TOME IV

SÉCRÉTIONS INTERNES

25 JANVIER 1927

PRIX SANS MAJORATION

80 FR.

MASSON & Cie

STANFORD·VNIVERSITY·LIBRARY

TRAITÉ
DE PHYSIOLOGIE
NORMALE ET PATHOLOGIQUE

STANFORD LIBRARY

DIVISIONS DE L'OUVRAGE

L'ouvrage sera complet en onze volumes formant chacun environ 500 pages du format grand in-8 (17 cm. × 25 cm.), les articles seront illustrés autant que les sujets le comporteront ; chaque tome sera publié et vendu séparément, les matières ont été divisées de telle façon que chaque volume embrasse, dans son ensemble, l'un des grands chapitres de la Physiologie.

TOME I. Physiologie générale.

TOME II. Digestion *(sous presse)*.

TOME III. Fonctions hépatiques et excrétion *(paru)*.

TOME IV. Les sécrétions internes *(paru)*.

TOME V. Respiration *(paraîtra en 1928)*.

TOME VI. Circulation *(paraîtra en 1928)*.

TOME VII. Les humeurs : Sang et lymphe, réactions d'immunité *(paru)*.

TOME VIII. Physiologie musculaire. Chaleur animale *(sous presse)*.

TOMES IX et X. Physiologie nerveuse.

TOME XI. Reproduction et croissance *(paru)*.

363895

TRAITÉ DE PHYSIOLOGIE NORMALE ET PATHOLOGIQUE

PRÉFACE

Fixer l'état d'une Science à un moment de son évolution ; indiquer à ceux qui veulent apprendre, la valeur des faits acquis et des résultats obtenus ; dévoiler à ceux qui désirent travailler, les imperfections et les lacunes de nos connaissances, tels sont les buts auxquels doit atteindre un Traité didactique.

Quand il s'agit de coordonner, en un résumé synthétique, les documents nombreux et souvent contradictoires qu'accumule une Science en constante évolution, comme la Physiologie, la tâche est particulièrement ardue et difficile. Ce qui la complique, c'est que la Physiologie est tributaire de toute une série de Sciences : elle leur demande des idées de recherches ; elle emprunte leurs méthodes et leurs moyens d'étude ; elle utilise et applique leurs résultats ; elle suit leur mouvement et profite de leurs progrès.

La première inspiratrice de la Physiologie fut la Médecine clinique. Alors que l'Anatomie était rudimentaire et que la Physiologie n'existait pas, il y eut des hommes assez clairvoyants et assez perspicaces pour créer une nosographie, dont une partie a traversé les âges et subsiste encore aujourd'hui sans avoir subi de notables changements. Cette œuvre initiale, concrétée dans les livres hippocratiques, devait conduire, beaucoup plus tard, à rechercher comment fonctionnent, à l'état normal, les diverses parties dont on connaissait déjà les manifestations

morbides. Ainsi la Pathologie précéda la Physiologie : il s'écoula près de 600 ans entre la période empirique, qui débute avec Hippocrate, et la période scientifique, qui s'ouvre avec Galien.

Interrompues pendant le moyen âge, les études physiologiques furent reprises à la Renaissance. Plus complexes et plus difficiles que les études anatomiques, elles progressèrent plus lentement. Cependant les découvertes réalisées aux XVII^e^ *et* XVIII^e^ *siècles par Harvey, Haller, Spallanzani, préparèrent l'œuvre féconde du* XIX^e^ *siècle. Ce fut l'époque de cette illustre pléiade qui commence avec Legallois et Bichat pour continuer avec Magendie, Flourens, Claude Bernard, Marey, Chauveau, Ludwig, Schiff, les frères Weber, Paul Bert, Brown-Séquard. L'œuvre de ces savants, qui ont fondé la Physiologie moderne, est dominée par des préoccupations médicales. Tous ou presque tous ont fait autant de Pathologie expérimentale que de Physiologie et la plupart de leurs successeurs ont suivi leur exemple ; tant il est difficile de séparer ces deux grandes sections de la Biologie.*

Si la Médecine fournissait à la Physiologie des idées de travail, l'Anatomie semblait lui avoir préparé les cadres dans lesquels elle devait placer ses résultats. Pendant longtemps on essaya d'attribuer à chaque organe ou à chaque tissu une ou plusieurs fonctions spécifiques. Cette conception ne répond plus à l'état actuel de nos connaissances. Les études modernes ont établi que les classifications physiologiques ne peuvent pas se superposer aux classifications anatomiques. Elles doivent tenir compte des synergies qui unissent les différentes parties de l'organisme et les font collaborer à une même fonction. C'est l'idée directrice du plan que nous avons adopté.

Au milieu du XIX^e^ *siècle, les progrès de l'Histologie dévoilèrent la structure intime des organes et des tissus et conduisirent à rechercher quelles modifications subissent les cellules au cours de leur fonctionnement. Ainsi se développa l'Histo-physiologie dont l'importance s'accroît chaque jour. L'Histologie morphologique, qui est à peu près achevée, fournit une base solide aux savants qui veulent, avec l'aide de l'Histochimie, étudier le mécanisme de l'activité cellulaire et localiser en des points précis les diverses manifestations biologiques.*

Si l'Embryologie fournit encore des renseignements à la Physiologie, si la Bactériologie lui fait connaître le rôle des microbes qui peuplent la cavité digestive, c'est la Chimie qui semble aujourd'hui la science la

plus importante, celle qui permet de mieux comprendre les nombreux problèmes que soulève l'étude des êtres vivants.

Les alchimistes avaient déjà pressenti le retentissement qu'auraient leurs études sur nos connaissances biologiques. Mais ils ne purent qu'émettre des hypothèses hasardeuses ou des théories erronées. John Mayow, au XVII^e^ *siècle, fut le précurseur qui, profitant des résultats déjà acquis, entrevit le mécanisme des échanges respiratoires. Lavoisier s'engagea dans la même voie ; mais il apporta des notions précises et exactes et devint ainsi le fondateur de la Chimie physiologique. Cette branche de la Biologie a pris, comme on sait, un développement immense. Toutes les découvertes de la Chimie organique réalisées en dehors de l'organisme, toutes les analyses, toutes les synthèses comportent des applications immédiates à la Biologie. L'introduction des micro-méthodes, en permettant de faire des analyses précises avec des quantités minimes, a réalisé un nouveau progrès, car elle a fourni le moyen de poursuivre et de multiplier les recherches sur un même animal, tout en évitant les prélèvements considérables qui modifient le fonctionnement de l'organisme et faussent les résultats.*

Les progrès de la Chimie ont été tellement considérables qu'on a pu, dans bien des cas, superposer l'action d'un corps à sa constitution chimique. D'après la formule des substances soumises à l'analyse ou créées par synthèse, on est capable de prédire quelle en sera l'influence sur les êtres vivants.

Si les études de Physique biologique sont moins activement poussées que les études de Chimie, elles ont cependant apporté un gros contingent de faits. La Physique fournit des méthodes d'examen et, en même temps, elle enregistre diverses manifestations biologiques. Elle donne le moyen d'exciter les tissus et d'explorer le fonctionnement des organes cachés. Elle inscrit les phénomènes. Elle dévoile les libérations d'énergie qui se font sous forme de mouvement, de chaleur, de lumière ou d'électricité.

Ce sont peut-être les progrès de la Chimie physique qui ont, à l'heure actuelle, la plus grande répercussion sur la Physiologie. En nous permettant de mieux connaître les lois qui président à ce qu'on peut appeler le fonctionnement de la matière anorganique, la Chimie physique a ouvert une voie nouvelle à la Biologie. Bien que les recherches ne datent que de quelques années, les résultats obtenus nous ont déjà fait comprendre le mécanisme de certains actes biologiques restés jusqu'alors

fort obscurs et ont permis de mieux préciser les innombrables conditions dont il faut tenir compte pour fixer exactement le déterminisme d'un phénomène.

Les applications de la Chimie, de la Physique et de la Chimie physique à la Biologie ont eu pour résultat de diminuer la barrière artificielle qu'on avait élevée entre la matière morte et la matière vivante. Les phénomènes biologiques obéissent aux lois physico-chimiques générales : mais ils sont plus complexes et cette complexité même leur assigne une place spéciale et, en tout cas, rend plus difficile la compréhension des conditions qui les régissent.

Cependant on est déjà parvenu à exprimer par des formules algébriques divers phénomènes biologiques ; on a pu soumettre au calcul certaines manifestations vitales. Il est bien évident que les travaux futurs achèveront de supprimer le caractère particulier et quelque peu mystérieux des manifestations vitales et, en les ramenant aux lois cosmiques générales, augmenteront l'importance des mathématiques en biologie.

Comme toujours le progrès a compliqué l'étude. Il impose aux physiologistes des connaissances tellement variées et tellement étendues que la plupart des savants se sont cantonnés en une spécialité. Il n'est guère possible qu'un seul homme puisse acquérir, en des sujets aussi disparates, des connaissances suffisamment précises pour lui permettre d'apprécier exactement tous les faits qu'il doit exposer dans un traité didactique. Voilà pourquoi la collaboration s'impose. Elle est d'autant plus nécessaire que certaines études de Physiologie doivent être poursuivies comparativement sur les êtres les plus divers. Nous ne sommes plus à l'époque où l'on tenait en suspicion les résultats fournis par les physiologistes, parce qu'on n'osait pas étendre à l'homme les observations faites sur les animaux. Contrairement à ce qu'on supposait autrefois, nous savons aujourd'hui que certaines lois s'appliquent à toute la série des êtres, aux animaux comme aux végétaux, aux protozoaires comme aux protophytes. Nous montrerons dans cet ouvrage quels renseignements la Physiologie comparée, prise dans son expression la plus générale, fournit aux problèmes soulevés par l'étude de l'hérédité, de l'adaptation aux milieux, des synthèses organiques, des fermentations.

Il n'est pas jusqu'aux fonctions supérieures du système nerveux dont l'étude n'ait profité des observations recueillies sur les animaux, même

sur les animaux inférieurs. C'est ainsi qu'on a pu saisir l'origine des instincts et de l'intelligence. La distinction qu'on avait voulu établir autrefois entre la Psychologie et la Physiologie est artificielle et illusoire. La Psychologie doit être considérée comme une branche de la Physiologie. Elle a réalisé des progrès considérables depuis que, renonçant aux dissertations métaphysiques, elle a utilisé des méthodes précises d'investigation, qu'elle a étudié les manifestations psychiques des animaux, qu'elle a collaboré avec la Psychiatrie et qu'elle a su tirer parti des études anatomo-cliniques.

Si la Physiologie sert de base à la Pathologie, elle peut et doit utiliser à son tour les observations recueillies par les cliniciens et les anatomo-pathologistes. Depuis que des méthodes précises sont appliquées à l'examen des malades, depuis que la clinique emploie des appareils enregistreurs, qu'elle utilise les explorations radiologiques, qu'elle fait des analyses exactes et des dosages rigoureux, elle a été capable de fournir des indications intéressantes à la Physiologie. Elle a inspiré les recherches de la Pathologie expérimentale dont les études ont grandement contribué au développement de la Physiologie normale. La Physiologie normale et la Physiologie pathologique ont des relations tellement étroites qu'il est difficile de tracer leurs limites respectives. Voilà pourquoi, tout en donnant la plus large place à l'étude du fonctionnement normal, nous avons présenté quelques considérations sur les manifestations morbides. Il est à peu près impossible d'agir autrement. Les troubles produits par l'extirpation ou l'altération de certaines glandes, pancréas, surrénales, thyroïde ou parathyroïdes, ressortissent à la Physiologie pathologique. Qui pourrait se dispenser d'en tenir compte dans un traité de Physiologie normale ? L'étude des poisons, qui est du domaine de la Pathologie expérimentale, fournit en maintes circonstances, des indications précieuses sur le fonctionnement des organes et des tissus, la substance toxique réalisant des séparations et des dissociations que la vivisection la plus habile ne saurait réussir.

Pour mener à bien la lourde tâche que nous nous sommes imposée, nous avons sollicité le concours des savants qui, en France et dans les pays latins, s'occupent d'études et de recherches physiologiques. Presque tous ont répondu à notre appel. Quelques-uns, malgré nos pressantes instances, n'ont pu distraire, pour un travail de compilation et de critique, une partie du temps qu'ils consacrent à des recherches originales.

Nous éprouvons un vif regret de ne pas voir inscrits sur le fronton de notre ouvrage les noms de ces physiologistes qui font honneur à notre pays.

Notre gratitude est acquise à tous ceux, français et étrangers, qui ont accepté de collaborer à notre œuvre et qui nous ont apporté l'appui de leur science et de leur autorité. Nous leur sommes profondément reconnaissant du travail qu'ils ont fourni et des efforts qu'ils ont faits pour assurer le succès de cet ouvrage.

Notre collaborateur et ami, Léon Binet, agrégé de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris, a bien voulu assumer les fonctions de secrétaire de la rédaction. Après nous avoir aidé à tracer le plan de l'ouvrage, il a colligé les documents nécessaires, a coordonné les différents articles et en a surveillé l'impression. Son inlassable activité fait espérer que les onze volumes de ce Traité paraîtront rapidement, en moins de trois années. Une table analytique terminera l'ouvrage et permettra de retrouver facilement les renseignements épars dans les divers articles, dont quelques-uns reprennent, sous des aspects différents, les mêmes questions.

Malgré les difficultés de l'heure présente, nos éditeurs n'ont pas hésité à nous prêter leur précieux concours. On sait que la Librairie Masson ne recule jamais devant les plus grands sacrifices quand il s'agit d'entreprendre une œuvre utile, capable de rehausser le prestige de la Science française. Ils n'ont rien épargné pour contribuer au succès de notre Traité de Physiologie normale et pathologique. *C'est, en toute confiance, que nous le présentons aux biologistes et aux médecins.*

G.-H. ROGER.

LISTE DES COLLABORATEURS

J. Abelous, Doyen de la Faculté de Médecine de Toulouse.
Ch. Achard, Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.
L. Ambard, Professeur à la Faculté de Médecine de Strasbourg.
Th. Alajouanine, Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.
R. Argaud, Professeur d'Histologie à la Faculté de Médecine de Toulouse.
M. Arthus, Professeur à l'Institut de Physiologie de Lausanne.
Mlle E. Bacherach, Préparateur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris.
E. Bardier, Professeur à la Faculté de Médecine de Toulouse.
G. Battez, Professeur Agrégé de Physiologie à la Faculté de Médecine d'Alger.
Yvan Bertrand, Chef de Laboratoire à la Salpêtrière, Paris.
L. Justin-Besançon, Préparateur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris.
A. Besredka, Professeur à l'Institut Pasteur, Paris.
H. Bierry, Professeur à la Faculté des Sciences de Marseille.
Léon Binet, Professeur Agrégé de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris.
A. Blanchetière, Professeur Agrégé de Chimie à la Faculté de Médecine de Paris.
J. Bordet, Directeur de l'Institut Pasteur, à Bruxelles.
G. Bourguignon, Chef de Laboratoire à l'Hôpital de la Salpêtrière, Paris.
F. Bremer, Attaché à l'Institut de Physiologie de Bruxelles.
H. Busquet, Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.
H. Cardot, Professeur de Physiologie à la Faculté des Sciences, à Lyon.
P. Carnot, Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.
P. Chailley-Bert, Chargé du Cours de Physiologie appliquée à l'Education Physique à la Faculté de Médecine de Paris.
Ch. Champy, Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.
M. et Mme Chauchard, Directeur et Direct. Adj. de Laboratoire à l'Ecole des Hautes Etudes, Paris.
M. Chiray, Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.
P. Combemale, Professeur Agrégé de Physiologie à la Faculté de Médecine de Lille.
L. Cornil, Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Nancy.
E. Couvreur, Professeur à la Faculté des Sciences de Lyon.
L. Cuénot, Professeur à la Faculté des Sciences de Nancy.
L. Dautrebande, Chef du Laboratoire de Physiopathologie de la Fondation Reine Elisabeth, Bruxelles.
H. Delaunay, Professeur à la Faculté de Médecine de Bordeaux.

C. Delezenne, Professeur de Physiologie à l'Institut Pasteur, Paris.
J. Demoor, Professeur de Physiologie à l'Institut de Physiologie de Bruxelles.
A. Desgrez, Professeur de Chimie à la Faculté de Médecine de Paris.
M. Doyon, Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Lyon.
Ch. Dubois, Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Lille.
R. Fabre, Professeur agrégé à la Faculté de Pharmacie de Paris.
Ph. Fabre, Préparateur du Laboratoire de Physique à la Faculté de Médecine de Paris.
H. Fredericq, Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Liège.
R. Garcin, Interne — médaille d'or des Hôpitaux de Paris.
M. Garnier, Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.
L. Garrelon, Chef des travaux pratiques de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris.
J. Gautrelet, Professeur Agrégé de Physiologie des Facultés de Médecine.
R. Gayet, Chef des Travaux du Laboratoire de Physiologie Pathologique à l'Ecole des Hautes Etudes, Collège de France.
J. Gournay, Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine de Paris.
L. Hallion, Directeur du Laboratoire de Physiologie Pathologique au Collège de France.
A. Hautant, Oto-rhino-laryngologiste des Hôpitaux de Paris.
E. Hédon, Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Montpellier.
L. Hédon, Professeur Agrégé de Physiologie à la Faculté de Médecine de Montpellier.
H. Hermann, Professeur Agrégé de Physiologie à la Faculté de Médecine d'Alger.
C. Heymans, Institut de Pharmacodynamie et de Thérapie de l'Université de Gand.
R. Huguenin, Préparateur à la Faculté de Médecine de Paris.
J. Jolly, Professeur au Collège de France, Paris.
P. M. Laignel-Lavastine, Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.
L. Lapicque, Professeur de Physiologie à la Faculté des Sciences de Paris.
H. Laugier, Chef du Laboratoire de Physiologie à la Faculté des Sciences de Paris.
L. Launoy, Professeur agrégé à la Faculté de Pharmacie de Paris.
J. Lefèvre, Agrégé de l'Université.
R. Legendre, Docteur ès sciences.
A. Le Grand, Professeur de Physiologie à la Faculté libre de Lille.
F. Lemaitre, Professeur Agrégé et Oto-rhino-laryngologiste des Hôpitaux de Paris.
R. Leriche, Professeur de Clinique Chirurgicale à la Faculté de Médecine de Strasbourg.
E. Lesné, Médecin des Hôpitaux de Paris.
J. Lévy-Valensi, Médecin des Hôpitaux de Paris.
J. Lhermitte, Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.
M. Lisbonne, Professeur à la Faculté de Médecine de Montpellier.
J.-B. Logre, Médecin Chef Adjoint de l'Infirmerie Spéciale de la Préfecture de Police, Paris.
P. Mathieu, Professeur à la Faculté de Médecine de Nancy.

W. Mestrezat, Professeur Agrégé des Facultés de Médecine, Paris.
P. Milian, Médecin des Hôpitaux de Paris.
M. Nicloux, Professeur de Chimie à la Faculté de Médecine de Strasbourg.
Ph. Pagniez, Médecin des Hôpitaux de Paris.
P. Parisot, Professeur à la Faculté de Médecine de Nancy.
I. Pavel, Assistant Universitaire à la Faculté de Médecine de Bucarest.
A. Pezard, Directeur-Adjoint à l'Ecole des Hautes-Etudes, Paris.
H. Pieron, Professeur au Collège de France, Paris.
A. Pi Suñer, Directeur de l'Institut de Physiologie de Barcelone.
A. Policard, Professeur à la Faculté de Médecine de Lyon.
Ch. Porcher, Professeur à l'Ecole Vétérinaire de Lyon.
E. Rabaud, Professeur à la Faculté des Sciences de Paris.
F. Rathery, Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.
Cl. Regaud, Professeur à l'Institut du Radium.
G. Richard, Ancien interne des Hôpitaux de Nancy.
Ch. Richet, Professeur Honoraire à la Faculté de Médecine de Paris.
Ch. Richet fils, Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.
H. Roger, Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris.
G. Roussy, Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.
D. Santenoise, Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Nancy.
E. Schulmann, Chef de clinique à la Faculté de Médecine de Paris.
J.-A. Sicard, Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.
L.-C. Soula, Professeur Agrégé de Physiologie à la Faculté de Médecine de Toulouse.
A. Strohl, Professeur de Physique Médicale à la Faculté de Médecine de Paris.
Pierre Thomas, Professeur de Chimie à la Faculté de Médecine de Cluj.
M. Tiffeneau, Professeur de Pharmacologie à la Faculté de Médecine de Paris.
A. Tournade, Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine d'Alger.
R.-A. Turpin, Chef de clinique à la Faculté de Médecine de Paris.
M. Vagliano, Professeur Agrégé à l'Université d'Athènes.
Velter, Professeur Agrégé d'Ophtalmologie à la Faculté de Médecine de Paris.
J. Verne, Professeur Agrégé d'Histologie à la Faculté de Médecine de Paris.
H. Vignes, Accoucheur des Hôpitaux de Paris.
F. Vlès, Professeur à la Faculté des Sciences de Strasbourg.
H. de Waele, Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Gand.
P.-Emile Weil, Médecin des Hôpitaux de Paris.
G. Weiss, Professeur de Physique à la Faculté de Médecine de Strasbourg.
E. Wollman, Chef de Laboratoire à l'Institut Pasteur de Paris.

TRAITÉ
DE PHYSIOLOGIE
NORMALE ET PATHOLOGIQUE

TOME IV

TRAITÉ
DE PHYSIOLOGIE
NORMALE ET PATHOLOGIQUE

PUBLIÉ SOUS LA DIRECTION DE

G.-H. ROGER

Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris
Doyen de la Faculté

SECRÉTAIRE GÉNÉRAL :

LÉON BINET

Professeur agrégé de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris

TOME IV

LES SÉCRÉTIONS INTERNES

PAR MM.

J.-E. ABELOUS, R. ARGAUD, M. GARNIER, J.-J. GOURNAY, E. HÉDON, L. HÉDON, R. HUGUENIN, P.-M. LAIGNEL-LAVASTINE, J. PARISOT, G. RICHARD, G. ROUSSY, L.-C. SOULA, A. TOURNADE, R.-A. TURPIN,

MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 120, PARIS, VIe

1928

Tous droits de reproduction,
de traduction et d'adaptation
réservés pour tous pays

Copyright 1928 by Masson et Cie

ÉTUDE GÉNÉRALE DES SÉCRÉTIONS INTERNES

Par J.-E. ABELOUS

Professeur de physiologie à la Faculté de Médecine de l'Université de Toulouse.

APERÇU HISTORIQUE (1)

Deux grands noms dominent l'histoire des sécrétions internes, ceux de Claude Bernard et de C. E. Brown-Séquard.

Les précurseurs qu'on a prétendu leur trouver comme Bordeu, Legallois, J. Müller, Henle, Kœlliker, n'ont en réalité rien vu ni rien dit de précis et de positif. Ils n'ont émis que des hypothèses plus ou moins vagues qui ne méritent qu'un intérêt de simple curiosité historique.

Cl. Bernard, le premier, selon la juste remarque de Gley, a trouvé et le mot et la chose et c'est bien lui qui a introduit en physiologie la notion des sécrétions internes, dont Brown-Séquard devait saisir et faire valoir l'importance, assurer le développement et ériger en doctrine.

C'est en 1855, après avoir découvert la fonction glycogénique du foie et l'excrétion régulière du sucre dans le sang des veines sus-hépatiques, que Cl. Bernard attribua à ce fait la signification d'une véritable sécrétion de glucose par le foie, et avec la hauteur de vue qui le caractérisait aboutit d'emblée à une conception générale qu'il formula nette-

(1) Cl. Bernard. *Leçons de Physiologie expérimentale. Leçons sur les propriétés physiologiques et les altérations pathologiques des liquides de l'organisme. Rapport sur les progrès et la marche de la Physiologie générale en France*, 1867. — Brown Sequard et d'Arsonval. — Recherches sur les extraits liquides retirés des glandes et d'autres parties de l'organisme et de leur emploi en injections sous-cutanées comme méthode thérapeutique. *Archives de Physiologie*, 1891 — Biedl. *Innere sekretion*. — Garnier. Les sécrétions internes. *Revue Scientifique*, 1925. — Dastre. Les sécrétions internes, l'opothérapie. *Revue des Deux Mondes*, 1er mars 1899. — E. Gley. Conception et classification physiologique des glandes. *Revue Scientifique*, 1er juillet 1893. — E. Gley. Exposé des données expérimentales sur les corrélations fonctionnelles chez les animaux. *L'année biologique*, 1897, t. I. — E. Gley.

ment. « On s'est fait, écrit-il en 1855, pendant longtemps une très fausse idée de ce qu'est un organe sécréteur. On pensait que toute sécrétion devait être versée sur une surface interne ou externe et que tout organe sécréteur devait être pourvu d'un canal excréteur destiné à porter au dehors les produits de la sécrétion. L'histoire du foie établit d'une manière très nette qu'il y a des *sécrétions internes* c'est-à-dire dont le produit au lieu d'être déversé à l'extérieur est transmis directement au sang... les organes qui fournissent les sécrétions exclusivement internes sont la rate, le corps thyroïde, les capsules surrénales, les ganglions lymphatiques, etc.) ».

Ainsi Cl. Bernard est sans contredit le premier qui ait attaché à une notion anatomique (celle de glande vasculaire sanguine) acquise depuis longtemps une signification physiologique nettement affirmée (Gley).

Quant au rôle de ces sécrétions internes, il était et fut toujours dans l'esprit de Cl. Bernard en rapport avec le maintien de la composition du milieu intérieur. « Il est hors de doute, écrit-il en 1859, que ces organes modifient le sang et qu'il se rencontre dans le sang qui en sort des produits qui ne s'y trouvaient pas à l'entrée. On peut donc considérer que c'est l'union de toutes ces sécrétions qui constitue le sang, qu'on devrait, suivant moi, considérer comme un véritable produit de sécrétion interne ». — « Les sécrétions internes, écrit-il encore en 1867, sont généralement des sécrétions *nutritives* qui préparent des principes immédiats destinés aux phénomènes de nutrition des éléments histologiques (glycogène, albumine, fibrine, etc.) ».

Toute sa vie Cl. Bernard demeura fidèle à cette conception purement trophique des sécrétions internes.

Cependant, en 1856, Brown-Séquard faisait ses premières expériences sur les capsules surrénales et concluait que la mort était la conséquence fatale de la suppression de ces organes. On sait combien ces conclusions

Essais de Philosophie et d'histoire de la biologie. Masson éditeur, Paris, 1900. — E. Gley. *Rapport au Congrès international de Médecine de Londres*. 1913. — E. Gley. *Les sécrétions internes*. Paris, J.-B. Baillère et fils, 1re édition 1914, 2e édition 1921. — E. Gley. Comment s'est formée et a évolué la notion de sécrétion interne. *Revue générale des Sciences*, juin 1915, t. XXVI. — E. Gley. Classification des glandes à sécrétion interne et des produits qu'elles sécrètent. *Presse médicale*, p. 605, 1913. — E. Gley. Le néovitalisme et la physiologie générale. *Revue scientifique*, 4 mars 1911. — E. Gley. *Quatre leçons sur les sécrétions internes*. Paris, J.-B. Baillère et fils, 1921. — Ch. Fiessinger. Les médications opothérapiques. *Journal des Praticiens*, 24 novembre 1917. — Hallion. Les Hormones. *Presse médicale*, 1912. — P. Carnot. *Médicaments animaux. Opothérapie*, Paris, 1911. — G. Maranon. *Las glandulas de secrecion interna y las enfermedades de la nutricion*, Madrid, 1916. — G. R. Murray. The use of hormones in medicine. *The practitionner*, février 1915. — Sir Edw. Sch.-Schafer. *The endocrin organs*, 1916. Traduction française par Guy Laroche et G. Richard, Paris 1920. — Swale Vincent. *Internal Secretions and the ductless glands*, Londres, 1912. — A. Pi Suner. *Los mecanismos de correlacion fisiologica*, Barcelone, 1920. — Agelestino da costa. Le rôle de l'histologie dans la connaissance des sécrétions internes. *Revue Française d'Endocrinologie*, t. I, n° 5, 1923.

furent longtemps contestées et aussi comme l'avenir les devait pleinement confirmer. Déjà l'idée que se faisait Brown-Séquard du rôle des surrénales différait sensiblement de celle que Cl. Bernard avait exprimée sur celui des sécrétions internes. Dès 1858, en effet, Brown-Séquard formula nettement la fonction antitoxique des glandes surrénales (1).

Il constata que le sang des animaux privés de ces organes est toxique pour un animal de même espèce récemment opéré, tandis que la transfusion du sang d'un animal sain à un animal à l'agonie peut le rappeler à la vie, et il conclut que la destruction des capsules surrénales est suivie de l'accumulation dans le sang d'une substance toxique douée de la propriété de se transformer en pigment. Le rôle des capsules surrénales serait précisément de détruire ou de modifier cette substance toxique.

En 1856, Vulpian signala la coloration verdâtre que prend la surface de section de la surrénale sous l'action du perchlorure de fer et que le sang qui sort de la glande présente la même réaction. « Ainsi, conclut-il, serait prouvée pour la première fois, et d'une façon décisive, l'hypothèse qui regarde les capsules surrénales comme des glandes dites sanguines, c'est-à-dire versant directement dans le sang leur produit de sécrétion ». Le fait découvert par Vulpian était, on le voit, d'une importance extrême, il ouvrait avec les travaux de Cl. Bernard sur la glycogénie et ceux de Brown-Séquard sur les surrénales une voie nouvelle à la physiologie, mais Vulpian ne poussa pas plus loin ses investigations.

D'un autre côté, en 1859, dans un mémoire sur le « sucre du foie », Moritz Schiff décrivait les effets de l'extirpation du corps thyroïde. Mais ces résultats passèrent inaperçus. C'est seulement en 1884, à la suite des observations de Reverdin et de Kocher sur les suites de la thyroïdectomie chez l'homme, que Schiff rappela ses expériences anciennes et montra que la greffe préalable d'un fragment de thyroïde pouvait empêcher les effets de l'extirpation totale de la glande.

De même en 1870, Elie de Cyon vit que le sang qui passe par le foie s'enrichit en urée et découvrait ainsi la fonction uréopoiétique du foie. L'urée serait comme le glucose une sécrétion interne de la glande hépatique.

Rappelons également qu'en 1862 Schiff avait fait connaître les résultats de ses recherches sur les rapports entre le fonctionnement de la rate et le pouvoir protéolytique du suc pancréatique.

En présence de tous ces faits, on se demande comment la notion de sécrétion interne démontrée et formulée par Cl. Bernard, appuyée par les travaux de Brown-Séquard, Vulpian, Schiff, E. de Cyon n'aboutit pas à son développement logique et demeura stérile. En somme, les bases de la doctrine étaient établies, les données essentielles acquises, pourtant tout cela tomba dans l'indifférence et quasi dans l'oubli.

L'intérêt se réveilla seulement en 1889 avec les travaux de Brown-

(1) *Journal de la physiologie*, 1858.

Séquard sur l'action dynamogénique de l'extrait testiculaire. Ces expériences se rattachaient à la conception que Brown-Séquard se faisait alors de l'action des sécrétions internes. Son esprit était à cette époque dominé par sa doctrine de l'inhibition et de la dynamogénie. Cela est si vrai, qu'il proposait du mécanisme de la mort des animaux après l'ablation des surrénales une interprétation toute différente de celle qu'il avait soutenue en 1858. Il abandonnait l'idée du rôle antitoxique des surrénales et considérait les suites mortelles de leur destruction comme la conséquence d'une inhibition, d'un arrêt des échanges provoqué par une excitation violente du système nerveux.

Quoi qu'il en soit, à la suite de ses expériences sur le suc testiculaire ou orchitique, expériences qui produisirent une vive impression même et surtout sur le grand public, Brown-Séquard arriva à la conclusion que tous les organes sécrètent dans le sang des principes, des produits solubles spéciaux qui agissent par son intermédiaire sur les autres cellules de l'organisme pour stimuler leur activité et les rendent ainsi solidaires les unes des autres par un mécanisme indépendant des actions nerveuses.

L'action excito-fonctionnelle des sécrétions internes et les corrélations humorales établies par elles étaient pour la première fois nettement affirmées.

De ces travaux de Brown-Séquard (1889) datent la renaissance de la doctrine des sécrétions internes et l'avènement de l'organothérapie. Comme le fait remarquer Gley, les conclusions de Brown-Séquard introduisaient d'emblée en physiologie deux notions nouvelles : celle des excitants fonctionnels spécifiques (les futures hormones) et celle des corrélations fonctionnelles humorales.

Si la fécondité d'un concept se mesure au nombre et à l'importance des travaux qu'il suscite, on peut dire que l'idée de Brown-Séquard est d'une importance et d'une portée exceptionnelles. Ce fut, en effet, à partir de 1889, une extraordinaire abondance de recherches sur les sécrétions internes non seulement dans le domaine de la physiologie mais aussi dans celui de la pathologie et de la thérapeutique. La liste des publications parues jusqu'aujourd'hui est si longue qu'elle constitue une bibliographie des plus touffues. Leur ensemble constitue un des plus vastes chapitres de la physiologie et de la pathologie.

Je voudrais, m'attachant seulement aux travaux les plus importants, montrer comment d'une part, les théories régnantes en médecine et d'un autre côté toute une série de faits nouveaux ont influencé l'orientation des recherches et l'interprétation de leurs résultats.

Dans les vingt dernières années du XIX^e^ siècle, la Pathologie générale sous l'influence des travaux de Ch. Bouchard sur la toxicité urinaire (1884) et des belles recherches d'A. Gautier sur les dédoublements anaérobies dans les tissus et sur les leucomaïnes (1881-1892) ainsi que des études de Roux et Yersin sur le rôle des toxines microbiennes, de Behring et de Roux sur les antitoxines, était dominée par la doctrine des

intoxications et auto-intoxications. L'organisme était volontiers considéré comme un réceptacle et un laboratoire de poisons (Bouchard). Les antiques humeurs peccantes étaient rajeunies.

Aussi les travaux sur les sécrétions internes qui furent faits dans cette période portent-ils la marque de ces influences doctrinales en ce qui concerne et leur genèse et l'interprétation des résultats. Qu'il me soit permis de rappeler qu'au moins en ce qui nous concerne, c'est guidés par l'idée du rôle antitoxique des surrénales formulée comme nous l'avons vu par Brown-Séquard en 1858, que nous entreprîmes, en 1891, Langlois et moi l'étude de ces organes. De même les beaux travaux de Gley sur l'appareil thyro-parathyroïdien (1890-1891) l'amenèrent au moins en ce qui concerne les parathyroïdes dont il fut le premier à montrer l'importance fonctionnelle à conclure au mécanisme toxique des accidents et à la fonction antitoxique de ces glandes.

La découverte des merveilleux effets thérapeutiques des extraits thyroïdiens faite à peu près contemporanément par Gley en France et Vassale en Italie, tout en constituant le fondement vraiment scientifique de l'opothérapie, fournissait un sérieux appui à cette conception.

Depuis, les idées ont changé à la suite de la découverte de nouveaux faits. L'autointoxication a été délaissée et l'attention appelée sur l'action pharmacodynamique des sécrétions internes.

Le point de départ de cette évolution a été la découverte faite, en 1895, par Oliver et Schäfer de l'action de l'extrait surrénal sur la pression artérielle, suivie des travaux de Cybulski et de Langlois sur l'action de même nature exercée par le sang veineux surrénal. Tous ces travaux aboutirent à la découverte de l'adrénaline due aux recherches d'Abel, d'Aldrich et de Takamine (1901).

Pour la première fois, une sécrétion interne bien caractérisée chimiquement apparaissait douée d'une propriété physiologique spéciale et d'une puissance d'action jusqu'alors inconnue.

L'existence de ce corps, d'une constitution assez simple et dont on put bientôt effectuer la synthèse, qui à des doses infinitésimales va exciter toutes les terminaisons du système nerveux sympathique, n'était-elle pas la démonstration éclatante de la réalité de ces produits solubles excito-fonctionnels affirmée par Brown-Séquard, de ces « messagers chimiques » auxquels, en 1905, Starling donna le nom d'*hormones* dont on a tant abusé depuis ?

A peu près à la même époque (1902), Bayliss et Starling démontraient le mécanisme humoral de la sécrétion externe du pancréas sous l'influence de la « sécrétine » élaborée par la muqueuse jéjuno-duodénale au contact des acides. Les expériences de Wertheimer et Lepage (1902), de Fleig (1903) établissaient la présence de l'agent excito-sécrétoire dans le sang veineux qui vient du jéjunum et du duodénum. Enfin, la même année Henriquez et Hallion obtenaient la sécrétion pancréatique en injectant dans les veines d'un chien porteur d'une fistule du canal de Wirsung du

sang carotidien d'un autre chien dans le duodénum duquel ils avaient introduit de l'acide chlorhydrique dilué.

La démonstration était donc complète : 1° de la présence de la sécrétine dans le sang efférent de l'intestin grêle ; 2° de son passage dans le sang du cœur gauche qui l'apporte au pancréas.

Il s'agit donc bien d'une vraie sécrétion interne, d'une hormone établissant une corrélation précise entre la muqueuse duodénale et le pancréas dont cette hormone va provoquer la sécrétion.

C'est désormais à la recherche de ces agents chimiques dont l'action porte sur les fonctions qu'ils stimulent et aussi de ces sécrétions internes qui règlent les échanges nutritifs que vont tendre les physiologistes.

L'histoire de la fonction endocrine du pancréas nous montre comment à partir des expériences de von Mering et Minkowski (1889) la suite ininterrompue des beaux travaux d'E. Hédon (1891-1925), de R. Lépine qui le premier affirma l'existence d'une sécrétion interne du pancréas et d'un ferment glycolytique, de Gley, de Thiroloix, de Conheim, de de Meyer, de Lombroso, de Paulesco, des études histologiques si importantes de Laguesse sur les îlots de Langerhans, a abouti après d'infructueuses tentatives qui ont été tout près du succès à la découverte de l'hormone ou de l'harmozone pancréatique de « l'insuline » par Banting et Macleod (1920) remède héroïque du diabète grave.

Que les sécrétions internes soient des agents chimiques, c'est bien ce qui ressort de toutes les recherches faites jusqu'à ce jour. Mais cela ne suffit pas. Sans doute il est important de montrer que le sang efférent d'un organe agit sur la pression sanguine ou sur la sécrétion externe d'une autre glande, voire sur l'intensité des échanges chimiques de l'organisme tout entier ; de pouvoir préparer avec ce sang ou avec l'organe lui-même d'où il sort des complexes possédant les propriétés physiologiques caractéristiques, il faudrait encore de ces complexes séparer la ou les substances chimiques spécifiques. C'est bien à quoi l'on s'efforce de tous côtés, de même que dans le domaine de la nutrition on essaye d'isoler ces « vitamines » dont l'action présente avec celle des sécrétions internes de singulières analogies. Mais ces entreprises sont loin d'être aisées. On a réussi pour la sécrétion de la médullaire surrénale, mais c'est le seul succès qu'on puisse enregistrer.

Rien ne prouve d'ailleurs que l'action d'une sécrétion interne dépende d'une seule substance, ou en d'autres termes que cette sécrétion interne est une et ne consiste pas en réalité en un mélange de divers produits. Ambard a déjà émis cette idée à propos de l'insuline dont les effets s'expliquent difficilement par l'action d'une seule substance. D'autre part, il se pourrait bien, remarque Gley, que la substance thyroïdienne qui agit sur le développement du cerveau et sur le psychisme ne soit pas la même que celle qui règle le développement du squelette.

Il faut de plus savoir se libérer de l'idée d'une origine exclusive ou d'une spécialisation fonctionnelle trop étroite. On sait que l'action de la

sécrétine primitivement localisée sur le pancréas s'étend en réalité à d'autres organes (foie, suc intestinal, glandes salivaires) et pourrait être même considérée comme portant sur le métabolisme général.

A la connaissance et à l'explication de ces effets des sécrétions internes contribueront certainement pour une part très importante les travaux entrepris depuis une quinzaine d'années sur les sécrétions internes des glandes génitales. On savait depuis longtemps que le développement et le maintien des caractères sexuels secondaires sont sous la dépendance de ces glandes. Les études histo-physiologiques d'Ancel et Bouin (1903-1904) sur la glande interstitielle ou diastématique du testicule et les corps jaunes de l'ovaire ont été le point de départ d'un nombre considérable de travaux sur les fonctions endocrines des glandes génitales. Parmi eux je rappellerai ceux de Champy sur les batraciens, de Pézard sur les gallinacés, de Knud Sand sur le cobaye, de Caridroit, de K. Ponse, de Lipschütz, de Aron, de Harms, de Steimach, de Voronoff. Non seulement ces recherches ont abouti à démontrer l'existence de sécrétions internes qui tiennent sous leur influence, par leur action chimique, la sexualité, mais elles nous ont appris que le développement de l'individu, l'ontogénèse est fonction d'agents chimiques, et ainsi rendu possible l'exploration expérimentale d'un vaste domaine qui semblait jusqu'ici lui être jalousement fermé.

La notion du « minimum efficace » qui a en quelque sorte pour corollaire la loi « du tout ou rien » mises en lumière par Pézard dans ses recherches sur la castration des coqs, vérifiée par Champy sur les batraciens, par Lipschütz sur le cobaye ; la notion des « seuils d'activité différents » d'une sécrétion interne ou « seuils différentiels » qui ressort des recherches de Pézard sur les gallinacés et qui se retrouve dans d'autres espèces animales sont de nature à éclairer bien des parties encore obscures de l'endocrinologie. Comme le fait remarquer Gley dans le laboratoire de qui ces recherches ont été faites, il y a dans la physio-pathologie de la thyroïde des faits restés jusqu'à présent inexplicables et qui s'expliqueraient aisément par la notion des « seuils différentiels », tels les cas de myxœdème fruste ou atténué de divers autres auteurs.

De même, la loi de « la constance fonctionnelle » à savoir que les caractères sexuels secondaires une fois constitués ne persistent que si l'action glandulaire persiste elle-même et qu'elle soit constante est une loi biologique générale qui s'applique à d'autres sécrétions internes par exemple à l'influence de la sécrétion thyroïdienne sur le système nerveux central, également à la fonction endocrine du pancréas comme le montre la prévention de tous les accidents du diabète chez le chien dépancréaté par l'administration régulière d'insuline (Hédon 1925).

Ainsi s'enrichissent tous les jours nos connaissances sur les sécrétions internes. Mais en raison même de leur nombre, les faits doivent être soumis à une critique serrée et plus encore, les conclusions parfois bien aventureuses auxquelles ils donnent trop souvent lieu. C'est ce qu'a fait

Gley, avec sa compétence et sa maîtrise habituelles, dans une série de leçons et de mémoires où il montre bien les périls de généralisations aussi faciles qu'illégitimes, particulièrement pour ce qui a trait à l'identification des extraits d'organes et des sécrétions internes.

Dans un grand nombre de cas, cette identification n'est qu'un paralogisme.

L'action des extraits d'organe a été recherchée pour la première fois par Brown-Sequard en expérimentant sur lui-même. Les expériences de Gley et celles de Vassale ont établi comme je l'ai dit plus haut la valeur thérapeutique exceptionnelle de l'extrait thyroïdien soit en injection soit en ingestion et c'est de ces recherches qu'est née l'opothérapie moderne.

Or, peut-on conclure des effets physiologiques de l'injection d'un extrait glandulaire à l'existence d'une sécrétion interne normale, possédant les mêmes effets ? On ne peut répondre affirmativement que si après ablation de l'organe, l'administration de préparations ou d'extraits de cet organe, fait disparaître les troubles qui sont la conséquence de sa suppression. C'est bien ce qui a lieu pour la thyroïde ou le testicule. La réponse peut être également affirmative quand on peut extraire de l'organe une substance définie chimiquement et physiologiquement, et qu'on peut retrouver cette substance dans le sang efférent de l'organe (sous la réserve que cette substance pourra se retrouver dans le sang artériel). En dehors de ces deux conditions, l'identification de l'action des extraits d'organes à la sécrétion interne que ces organes sont supposés fournir est illégitime et Gley s'est élevé avec raison contre la tendance de beaucoup de médecins et aussi de quelques physiologistes à considérer l'extrait de l'organe, comme l'équivalent de sa sécrétion interne. Le produit spécifique peut bien se trouver dans l'extrait, mais il y est mélangé à bien d'autres substances qui n'ont rien de spécifique elles et qui ne se trouvent pas certainement dans la sécrétion interne normale.

En effet, dans un très grand nombre de cas les extraits ne sont actifs que s'ils sont préparés avec une quantité considérable d'organe. Comment concilier ce fait avec le volume parfois minime de ces organes ?

Injecter des extraits organiques, c'est introduire dans le sang avec la substance spécifique qu'ils peuvent contenir d'autres corps contre lesquels l'organisme se défend par cette immunisation rapide connue sous le nom de tachyphylaxie. La substance spécifique ne se comporte pas elle comme un antigène et la preuve en est donnée par la répétition pour ainsi dire indéfinie de ses effets comme cela se voit pour la sécrétine ou l'adrénaline. Pour conclure à l'existence d'une sécrétion interne il faut avoir présentes à l'esprit les conditions essentielles que Gley a formulées. Elles sont au nombre de trois :

1° Les cellules de l'organe doivent offrir les caractères d'éléments glandulaires orientés par rapport aux vaisseaux efférents de l'organe;

2° Il faut que dans ces cellules et dans le sang veineux ou la lymphe

qui sort de l'organe, on puisse caractériser chimiquement une substance spécifique ;

3° Le sang veineux de l'organe doit posséder les propriétés chimiques ou physiologiques spéciales de cette substance.

De ces trois conditions, c'est la dernière qui est essentielle. Seule, en effet, la destination physiologique du produit sécrété donne vraiment la signification d'une sécrétion interne. « Il faut donc pour la caractériser, pouvoir retrouver dans le sang du cœur gauche le principe actif par les effets physiologiques du sang artériel (Gley). Cette preuve physiologique peut être il est vrai directe ou indirecte. Directe quand on décèle dans le sang soit la substance, soit ses propriétés physiologiques. C'est par exemple le cas de la sécrétine. Pour beaucoup de sécrétions internes, la preuve directe est impossible et on est forcé de s'en tenir à la preuve indirecte. Si par exemple la transplantation ou la greffe préalables d'un organe emprunté à un sujet de même espèce empêche les accidents qui sont la conséquence de l'ablation de l'organe, on peut conclure à l'existence d'une sécrétion interne. L'expérience a été ainsi réalisée pour la thyroïde, pour le pancréas, pour le testicule et dans des cas beaucoup plus rares pour la surrénale. En résumé : « Pour pouvoir admettre une fonction endocrine, il est nécessaire, à défaut de la preuve chimique et de la double preuve physiologique (détermination d'un produit spécifique dans le sang veineux glandulaire puis durant un temps variable dans le sang artériel) que les phénomènes de déficit constatés à la suite de l'extirpation d'un organe donné, réalisent un syndrome parfaitement caractérisé et que, l'administration régulière d'extrait de cet organe et de ce seul extrait, ou la greffe ou la transplantation atténuent ou fassent disparaître ce syndrome. La concordance *constante* de ces deux séries de faits est suffisamment probante. C'est la méthode de « convergence ou de concordance » (Gley).

Les produits de sécrétion interne sont naturellement multiples et variés. Comme nous ignorons la nature chimique de la plupart, une classification chimique est impossible ; nous devons donc nous contenter d'une classification basée sur leur rôle fonctionnel. La division que Gley a proposée est rationnelle. On peut, d'après lui, répartir les sécrétions internes en quatre groupes :

1° les substances nutritives, 2° les substances régulatrices de processus chimiques ou de fonctions (harmozones), 3° les hormones vraies, 4° les parhormones.

Substances nutritives : le glucose sécrété par le foie ; la graisse que reconstruit la muqueuse intestinale avec les acides gras et la glycérine qui proviennent du dédoublement des graisses neutres par les lipases digestives ; glucose et graisses sont les matériaux nutritifs préparés en vue de la dépense énergétique. Il faut enfin ranger dans ce groupe les protéiques reconstruits par l'épithélium intestinal, les acides aminés et les polypeptides, versés par la muqueuse intestinale dans le sang.

2° *Substances régulatrices de processus chimiques ou de fonctions.* — Substances *morphogénétiques* (à action chimique morphogène) produits sécrétés par le testicule, les corps jaunes de l'ovaire, par la thyroïde, l'hypophyse, le thymus et desquels dépendent les caractères sexuels secondaires, le développement du tissu osseux et l'allongement des membres ; puis *les substances servant aux échanges nutritifs*, c'est-à-dire l'insuline d'origine pancréatique réglant la glycémie, l'adrénaline en tant que substance mobilisatrice du sucre ; *des substances servant au maintien du milieu intérieur :* l'antithrombine et le fibrinogène sécrétés par le foie. Gley a proposé pour ces sécrétions internes le nom *d'harmozones* (de ἁρμόζω, je règle, je dirige).

3° *Les hormones vraies :* substances qui jouent le rôle d'excitants fonctionnels. Leur nom proposé par Starling vient de ὁρμάω (j'excite). De ces excitants les uns sont chimiques, c'est-à-dire provoquent des phénomènes chimiques, tels le produit sécrété par la rate et qui active le trypsine, la substance catabolisante produite par la thyroïde qui accroît les échanges respiratoires et la désassimilation azotée. Les hormones physiologiques sont des excitants des phénomènes physiologiques ; ainsi la sécrétine qui provoque la sécrétion du suc pancréatique, de la bile, du suc intestinal et la substance sécrétée par la glande myométrale, le placenta, le fœtus, qui agit comme galactogogue, l'adrénaline qui excite le sympathique.

4° *Les parhormones* sont des produits de déchet destinés à l'élimination et qui sont excitants pour certains appareils. L'acide carbonique qui excite le centre respiratoire et contribue par conséquent au maintien de la réaction du sang est une parhormone, de même l'urée qui agit comme un diurétique en excitant le rein par lequel elle est éliminée. Ce qui différencie les parhormones des hormones vraies, c'est qu'elles ne sont pas produites en vue d'une fonction spéciale à l'inverse des vrais produits de sécrétion.

5° En opposition avec les hormones, Schäfer a donné le nom de *chalones* (de χαλάω, je ralentis, je modère) à des produits de sécrétion interne qui exercent des actions frénatrices, des effets d'inhibition. Telle serait la substance qui, extraite de l'hypophyse postérieure diminue, la sécrétion urinaire.

LES ASSOCIATIONS FONCTIONNELLES ENTRE LES GLANDES ENDOCRINES

Existe-t-il des relations fonctionnelles entre les glandes endocrines ? En d'autres termes, les effets produits par l'activité d'une glande sont-ils dus à ce seul organe ou à son association avec d'autres glandes endocrines différentes ? Enfin, une glande déficiente peut-elle être suppléée par d'autres organes ?

Du jour où les glandes à sécrétion interne commencèrent à être connues on eut tendance à les considérer comme étant plus ou moins en rapports fonctionnels entre elles. Beaucoup de rapprochements faits à ce point de vue étaient purement hypothétiques. E. de Cyon le premier exposa une théorie sur les rapports entre la thyroïde et la glande pituitaire dans leurs effets sur la circulation cérébrale. Sapius conclut à une corrélation entre toutes les glandes endocrines dont les fonctions selon lui influencent à un haut degré l'activité de l'organisme à l'état normal ou à l'état pathologique.

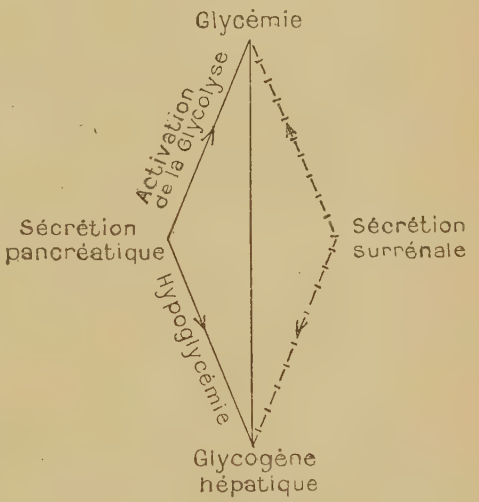


Fig. 1.

Dans la plupart des cas, on a conclu de la constatation de phénomènes concomitants à une même cause agissant sur divers organes.

La question s'est précisée à la suite de la découverte par L. Blum de l'action des injections d'adrénaline sur la glycémie. En constatant l'hyperglycémie et la glycosurie consécutives à cette injection, on s'est naturellement demandé si une relation fonctionnelle n'existait pas entre la sécrétion interne surrénale et les organes qui sont connus comme régulateurs de la glycémie : le foie et le pancréas. L'injection d'adrénaline active la transformation du glycogène en sucre, tandis que la sécrétion interne pancréatique accroît les réserves de glycogène en même temps qu'elle active la glycolyse.

On a pu ainsi arriver à établir les diagrammes schématiques ci-dessous (Underhill et Fine).

La conception est séduisante, encore que ses bases expérimentales ne soient pas d'une solidité éprouvée. On serait d'autant plus porté à l'accepter que l'on connaît les rapports qui unissent la fonction des surrénales avec le travail musculaire et que l'on connaît également depuis longtemps le rôle du glucose dans l'accomplissement de ce travail. Les muscles qui se contractent, en même temps qu'ils consomment du sucre, produisent des substances toxiques que la sécrétion surrénale serait destinée à neutraliser ou à détruire. La sécrétion surrénale aurait un double effet : 1° elle exercerait une action antitoxique sur les métabolites du travail musculaire ; 2° elle provoquerait la libération d'une plus grande quantité de glucose par le foie.

Pour la thyroïde, il y a longtemps que Rogowitch avait conclu qu'elle

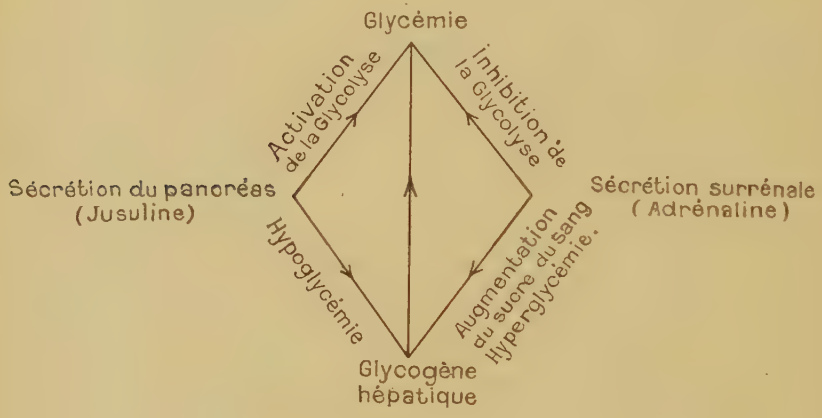


Fig. 2.

pouvait être vicariée par l'hypophyse et que chez les lapins et autres animaux qui peuvent survivre à la thyroïdectomie, les fonctions de la glande déficiente seraient exercées par un accroissement d'activité d'une partie de l'hypophyse.

On est arrivé ainsi à penser que la thyroïde, les parathyroïdes et la partie intermédiaire de l'hypophyse forment ensemble un appareil dont les parties peuvent collaborer par un plus grand développement des unes ; lorsque les autres font défaut. Il est vrai que ces relations ne sont pas admises par tous.

Falta et Rudinger avaient cru constater que les injections d'adrénaline ne produisent pas la glycosurie chez les animaux thyroïdectomisés. Mais leurs conclusions ont été contestées par Gley et Santelle ainsi que par Underhill.

Depuis longtemps on a admis des relations entre la thyroïde et les organes de la reproduction. L'augmentation de volume de la thyroïde pendant les règles et la grossesse est connue depuis longtemps.

La suppléance de l'organe déficient par d'autres glandes apparaît manifeste dans le cas de la splénectomie. Quelque temps après l'opération, on peut constater chez tous les animaux une hypertrophie des ganglions lymphatiques abdominaux et des plaques de Peyer. Les ganglions hypertrophiés prennent l'aspect splénoïde. Le pancréas lui-même présente en certains points des transformations histologiques, véritable métaplasie, qui aboutit à la formation de nodules spléniques dans la glande (Abelous, Argaud et Soula).

D'ailleurs, rate, ganglions lymphatiques appartiennent au tissu réticulo-endothélial d'Aschof et à ce titre leur suppléance mutuelle n'a rien d'extraordinaire.

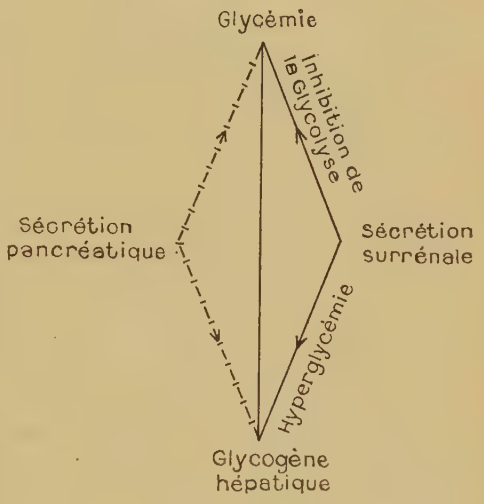


Fig. 3.

Au point de vue clinique, il semble bien que plusieurs sécrétions internes peuvent s'associer pour un même but. La thyroïde par exemple exerce une action sur le métabolisme des hydrates de carbone. Elle diminuerait l'activité glycolytique des tissus et aurait ainsi un effet inverse de celui du pancréas ; le foie, les surrénales, l'hypophyse postérieure, les parathyroïdes interviendraient également dans le métabolisme des hydrates de carbone. D'après Mme Parrhon, la thyroïde en augmentant l'activité musculaire favoriserait la destruction du sucre et activerait la transformation du glycogène en glucose. On a supposé également une association entre la thyroïde et le thymus : d'après Dustin et Zuntz, il y aurait un balancement constant entre le développement du thymus chez l'adulte jeune et celui de la thyroïde. Mais beaucoup de ces associations sont encore conjecturales. Il reste à les soumettre au contrôle de l'expérience.

LA PATHOLOGIE ET LES SÉCRÉTIONS INTERNES

Au point de vue pathologique, tous les grands processus morbides peuvent agir sur les glandes à sécrétion interne. Les infections agissent sur elles, soit par l'action directe du microbe qui s'y localise, soit par une action à distance et élective des toxines. Ainsi peuvent être modifiées et leur structure et leurs sécrétions. L'atteinte des glandes est variable

selon le microbe et selon l'espèce animale. La toxine diphtérique injectée sous la peau du cobaye détermine dans les surrénales une congestion intense avec îlots hémorragiques (Roux et Yersin). Ces lésions sont beaucoup moins intenses sur d'autres animaux comme le lapin.

Certains parasites peuvent se localiser exclusivement dans certaines glandes, voire dans une seule. C'est ainsi que le *Schizotrypanum Cruzi* attaque la thyroïde produisant la thyroïdite parasitaire connue sous le nom de « maladie de Chagas » qui sévit au Brésil. Ces lésions parasitaires de la thyroïde entraînent des troubles qui ressortissent, selon les cas, à la déficience de la glande ou, au contraire, à l'excitation de certaines de ses sécrétions. On sait enfin que le bacille de Koch peut atteindre les surrénales et que la lésion tuberculeuse de ces organes constitue l'origine la plus fréquente de la maladie d'Addison.

L'importance des sécrétions internes en pathologie découle de leur rôle physiologique. Les altérations des glandes endocrines amènent des perturbations dans l'équilibre humoral. Cl. Bernard avait vu nettement le rôle important que jouent les sécrétions internes dans le maintien de la composition du sang. Nous connaissons bien aujourd'hui le rôle de première importance que jouent certaines glandes endocrines dans le développement de l'individu et dans la nutrition générale. Certaines sécrétions internes, la sécrétion interne thyroïdienne en particulier sont indispensables au développement du cerveau et, par conséquent, de l'intelligence.

Il n'est donc pas surprenant que des altérations morbides de certaines glandes endocrines puissent amener les troubles les plus graves tant au point de vue somatique qu'au point de vue psychique. On voit aussi combien vaste est le domaine, le champ d'activité des sécrétions internes en physiologie et en pathologie.

PHYSIOLOGIE GÉNÉRALE DE L'ÉLÉMENT SÉCRÉTOIRE ENDOCRINE

Parmi les produits de la vie cellulaire qui sont déversés dans le sang, les uns s'identifient avec les métabolites communs à tous les éléments vivants, les autres, au contraire, ont le caractère de produits élaborés en vue d'une fonction spéciale ; ce sont les sécrétions internes.

Les caractères histo-physiologiques qui spécialisent l'élément glandulaire, en général, s'appliquent naturellement à l'élément sécrétoire endocrine avec la seule différence que le produit de sécrétion de ce dernier est versé dans le milieu intérieur (lymphe et sang). A côté des glandes endocrines qui versent dans le sang leurs produits d'élaboration et qu'on pourrait appeler glandes hémocrines, certains tissus endocriniens, fait remarquer P. Masson (1), comme les cellules de Kultchesky (intestin) des

(1) *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, séance du 11 juin 1923.

testicules, de l'ovaire peuvent même si leur orientation vasculaire est précise, ne pas déverser leurs produits dans le sang et la lymphe mais directement dans les nerfs et ces produits peuvent y circuler au même titre que certaines toxines (toxine tétanique) et agir avec une intensité et une électivité d'autant plus grandes qu'ils sont mis au contact des tissus réceptifs sans dilution préalable. A côté des glandes hémocrines et de leurs hormones, il conviendrait donc d'envisager l'existence de glandes « neurocrines » et de « neurhormones ». La neurocrinie permettrait de comprendre certains faits pour lesquels les théories humorales courantes se montrent insuffisantes (1).

La cellule sécrétoire exocrine peut être considérée comme ayant un pôle vasculaire en rapport avec le milieu intérieur et un pôle sécrétoire, en sens inverse, un pôle récepteur et un pôle émissif ou excréteur.

La cellule sécrétoire endocrine serait unipolaire, c'est-à-dire uniquement en rapport avec le milieu intérieur, le produit de sécrétion prenant pour quitter la cellule le même chemin qu'avaient pris les matériaux aux dépens desquels il a été élaboré (2).

Cependant il y a des cellules endocrines bipolaires, ainsi les cellules de la thyroïde. La matière colloïde que l'on croit être leur produit de sécrétion est excrétée non par le pôle vasculaire mais par le pôle opposé et s'accumule dans une vésicule close semblable à un acinus dépourvu de conduit excréteur. La sortie du produit sécrété se fait par infiltration entre les cellules que bordent la cavité close et il pénètre par cette voie dans les lymphatiques et de là dans la circulation.

Il est probable qu'à côté de la matière colloïde d'autres produits sont versés directement dans le sang par le pôle vasculaire.

Pour les plexus choroïdes comme l'a montré A. Pettit, les cellules qui les tapissent sont à fonctionnement bipolaire et déversent leur produit dans le liquide céphalo-rachidien. Tel est encore le cas des glandes interrénales des poissons téléostiens dont les cellules sont aussi bipolaires.

Pour les glandes mixtes exo-endocrines (foie, pancréas, etc.), tantôt c'est la même cellule qui assure les deux sécrétions comme le fait la cellule hépatique, tantôt ce sont deux cellules différentes. Ainsi dans le pancréas se trouvent à côté des acini exocrines sécrétant le suc pancréatique, les îlots de Langerhans chargés de la sécrétion endocrine. Cependant, d'après Laguesse, ce serait en réalité les mêmes cellules que fourniraient les deux sécrétions. Elles se grouperaient tantôt en acini pour l'élaboration

(1) L'hypothèse de l'absorption par voie nerveuse des produits endocriniens a été invoquée aussi par Lichtwitz pour l'adrénaline ; de même par Berger pour la sécrétion de certaines cellules trouvées dans les nerfs du hile, de l'ovaire et du testicule qu'il appelle sympathicotropes et qui pourraient être une variété de cellules paraganglionnaires.

(2) La présence de l'appareil réticulaire de Golgi dans les cellules endocrines et sa situation dans le pôle de la cellule tourné vers les capillaires indique que celui-ci est bien le pôle excréteur.

de la sécrétion externe, tantôt en îlots de Langerhans pour former l'insuline, la glande étant ainsi sujette à des remaniements incessants.

Dans le testicule, selon Ancel et Bouin, la sécrétion interne serait le produit des « cellules interstitielles » dites encore cellules de Leydig qui formeraient seules une véritable glande, la spermatogénèse n'étant pas une sécrétion mais seulement la maturation d'un produit existant antérieurement.

Pour d'autres, l'élément sécrétoire endocrine serait la cellule séminale elle-même ou la cellule de Sertoli (Champy, Retterer).

L'innervation des glandes à sécrétion interne sauf quelques exceptions est encore très mal connue. L'action du système nerveux sur le foie et la glycémie a été on le sait découverte par Cl. Bernard, mais la question n'est pas encore résolue concernant l'existence de nerfs glyco-sécréteurs soutenue par Morat et contestée par Wertheimer. On connaît également les expériences de Pavlow sur l'innervation du pancréas. Mais nous ne savons que peu de chose sur l'innervation sécrétoire de beaucoup de glandes endocrines comme la thyroïde, le thymus, la rate, l'hypophyse, l'ovaire, le testicule. Pour les surrénales les recherches récentes de A. Tournade en établissant le rôle des nerfs grand et petit splanchnique, l'origine des fibres adrénalino-sécrétoire dans l'axe cérébro-spinal et certaines des conditions dans lesquelles leur activité est mise en jeu constituent un ensemble d'expériences du plus haut intérêt.

Il est évident que la difficulté de ces études provient de ce que nous ne trouvons pas pour la plupart des glandes à sécrétion interne de produit de sécrétion qu'on puisse déterminer qualitativement et quantitativement soit chimiquement, soit par une action physiologique spéciale comme le produit de sécrétion de la médullaire surrénale. C'est là le principal obstacle au progrès de nos connaissances sur l'innervation sécrétoire des glandes endocrines.

LES CORRÉLATIONS PHYSIOLOGIQUES ET LES SÉCRÉTIONS INTERNES

LES ACTIONS NEURO-CHIMIQUES

La démonstration de l'existence des sécrétions internes établissant des corrélations humorales entre les diverses parties de l'organisme a fait perdre au système nerveux la place privilégiée, le rang unique que lui accordait la physiologie dans l'établissement et le maintien de la solidarité intercellulaire et interorganique.

Cette solidarité existant dans des organismes dépourvus de système nerveux ou ne possédant qu'un système nerveux rudimentaire, il est évi-

dent que dans ces cas, les corrélations doivent être et sont purement humorales.

Cependant il ne faudrait pas opposer l'un à l'autre les deux modes de coordination, le mécanisme nerveux et le mécanisme humoral. En réalité facteur nerveux et facteur humoral n'agissent pas d'une façon isolée et indépendante, mais le plus souvent unissent leurs actions.

Il existe, nous le savons, des substances qui, transportées par le sang, stimulent (hormones) ou modèrent (chalones) les activités fonctionnelles de même qu'il existe des substances chimiques qui règlent et dirigent le développement.

Tous ces effets de nature humorale sont comparables à ceux qu'exerce le système nerveux; sécrétions internes stimulantes, sécrétions internes inhibitrices sont parallèles aux nerfs excitateurs et aux nerfs inhibiteurs.

Il y a lieu de penser que les processus de coordination ne mettant en jeu uniquement que des influences humorales ou des influences nerveuses, à l'exclusion l'une de l'autre, constituent une exception. Le plus souvent, les deux actions nerveuse et humorale agissent de concert et l'action nerveuse présente la plus grande ressemblance avec l'action du produit endocrinien.

Ainsi l'adrénaline agit dans le même sens qu'une excitation du sympathique. Son action est comme on dit sympathico-mimétique. Aussi a-t-on émis l'hypothèse que le sympathique remplit son rôle par l'intermédiaire de l'adrénaline dont il règle la production par les cellules chromaffines. L'anatomie et l'embryologie démontrent d'ailleurs la parenté étroite qui unit la substance chromaffine et le système sympathique. Balfour (1898) a établi l'origine commune des cellules chromaffines et des cellules nerveuses sympathiques et Gaskell a découvert (1914) que chez certains invertébrés il existe des cellules nerveuses avec des granulations chromaffines, éléments qui a un moment donné seraient à la fois nerveux et endocrines et en relation avec le développement des vaisseaux.

Mais même en ne tenant pas compte de cette parenté anatomique entre le tissu endocrine et le tissu nerveux, il est facile de découvrir les relations physiologiques qui unissent des influences hormoniques déterminées avec des influences nerveuses correspondantes. En aucune manière le facteur nerveux et le facteur humoral ne sont exclusifs, l'un de l'autre, mais au contraire collaborent étroitement.

Les sécrétions internes agissent sur le système nerveux comme le système nerveux agit sur les sécrétions internes. Il est probable que l'action des harmozones s'exerce par l'intermédiaire du système nerveux. Les produits endocrines qui déterminent la sexualité et les caractères sexuels secondaires qui règlent la croissance, le développement du système osseux, ne le font que médiatement par le moyen du système nerveux, qu'ils doivent influencer tout d'abord. Cette action des sécrétions internes sur le système nerveux, apparaît d'une façon évidente dans l'influence puissante qu'exerce la sécrétion thyroïdienne sur le développement du cerveau et de l'intelligence.

D'autre part, il semble bien que le système nerveux n'agit sur les organes qu'il commande, que par l'intermédiaire de substances chimiques par un processus humoral. Les expériences de Langley (1906-1908), celles de Keith Lucas (1911-1913), tendent à démontrer l'existence d'une substance intermédiaire entre le nerf moteur et le muscle, d'une substance réceptive que par ses qualités physiologiques, par la facilité avec laquelle elle est affectée par différents toxiques, permet de supposer qu'elle est le siège d'activités d'ordre chimique ; de sorte que, l'excitant nerveux en atteignant le muscle, se résoudrait en un mécanisme chimique qui provoquerait la contraction, par une action comparable à celle d'un catalyseur à effet très rapide. Rappelons que Langley est arrivé peu à peu à donner une importance, de plus en plus considérable, aux effets de certaines substances sur l'excitabilité de certaines formations nerveuses et de certains organes, glandes salivaires (1911), fibres lisses vésicales (1910-1911), fibres striées (1919) et que Krogh a démontré il y a peu de temps (par les réflexes axoniques spécialement) les influences chimiques et nerveuses qui se manifestent dans le fonctionnement des vaisseaux capillaires.

En 1921, Lœwi recueillant le liquide de Ringer qui irriguait le cœur d'une grenouille pendant les périodes de ralentissement provoqué par l'excitation du nerf vague, constata que ce liquide agissait sur le cœur pour ralentir son rythme et affaiblir ses contractions. L'excitation du vague avait doté de propriétés nouvelles le liquide de perfusion. Les choses se passent comme si l'excitation du nerf agissait sur le cœur par l'intermédiaire de substances chimiques libérées ou produites durant le fonctionnement du nerf. Bel exemple de fonctionnement humoral du système nerveux lui-même.

Les expériences de Lœwi ont été reprises et confirmées par d'autres auteurs, Brinkman et Mlle Van Dam Ten Kate (1).

De même Lœwi a montré qu'en été, le liquide de Ringer qui a traversé le cœur du crapaud pendant la faradisation du vagosympathique acquiert des propriétés sympathicomimétiques.

Enfin, des travaux récents de Hess, de Brinkman et Ruiter ont montré que si on tétanise un muscle strié de grenouille on communique au liquide de Ringer qui l'irrigue, des propriétés excitomotrices pour l'intestin d'un autre animal. Ainsi quand un nerf fonctionne, son action s'exercerait sur l'organe auquel il commande par l'intermédiaire de substances chimiques. Ce serait une action neurochimique. Ces curieuses expériences si elles étaient définitivement confirmées, démontreraient combien était factice l'opposition qu'on prétendait établir entre les actions d'ordre humoral et celles d'ordre nerveux. Les premières recherches de Bayliss et Starling tendaient à opposer les deux modes de coordination, la coordination nerveuse et la coordination humorale. Il semble au contraire que ces deux mécanismes peuvent parfaitement se combiner.

(1) Les expériences de Gley, de Lambert, de Tournade et Hermann n'ont pas confirmé ces résultats.

PANCRÉAS
SÉCRÉTION INTERNE

Par E. HÉDON et L. HÉDON

Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Montpellier. Agrégé de Physiologie

HISTORIQUE. APERÇU GÉNÉRAL

La notion que le pancréas possède, outre sa fonction de sécrétion externe du suc pancréatique, une autre fonction dite de *sécrétion interne*, c'est-à-dire déverse dans le système vasculaire quelque substance nécessaire au métabolisme normal du sucre dans l'organisme, s'imposa comme hypothèse à l'esprit des chercheurs, le jour où V. Mering et Minkowski (1), en 1889, annoncèrent les résultats différents que donne la pancréatectomie chez le chien, selon qu'elle est totale ou partielle.

L'extirpation totale de la glande était suivie d'un diabète sucré intense et permanent, avec tous les symptômes de cette maladie. Cette expérience venait en confirmation des données cliniques. Une relation entre les altérations du pancréas et le diabète sucré, d'abord entrevue par quelques-uns, comme Bouchardat, avait été démontrée d'une manière indubitable par Lancereaux et ses élèves (2), du moins pour certaines formes de diabète grave (D. maigre). D'autre part Baumel, par une généralisation hardie, avait même affirmé que tout diabète, quelle qu'en soit la forme clinique, relève d'une altération des fonctions du pancréas soit matérielle, soit dyna-

(1) V. Mering et Minkowski. Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation. *Centralbl. f. Klin. Medicin,* 1889, n° 23. *Archiv. f. exper. Path. u. Pharmak.* Vol. 26, 1889.

(2) Pour l'historique de cette période clinique, que nous écourtons, on consultera les ouvrages de Lancereaux et la thèse de son élève Lapierre (*Th. de Paris,* 1879). On en trouvera aussi un abrégé dans une revue de Gley (*Revue générale des sciences,* 1891, n° 14), et dans le mémoire de Hédon, Diabète pancréatique, inséré dans un volume de *Travaux de Physiologie* (O. Doin, édit., 1898).

mique. La vivisection apportait donc un supplément de preuve pour l'existence d'un « Diabète pancréatique ».

Mais l'expérience de la pancréatectomie introduisait de plus une notion nouvelle que la simple observation clinique ne pouvait guère faire prévoir. V. Mering et Minkowski virent que le diabète sucré n'apparaît que si l'extirpation du pancréas est totale, et que la glycosurie fait défaut si elle n'est que partielle, c'est-à-dire lorsqu'on laisse dans l'abdomen un fragment de la glande, pourvu que ce dernier ait un certain volume, quelle que soit d'ailleurs la position de ce fragment résiduel, que ce soit la tête du pancréas encore en relation avec le duodénum, ou une partie de la glande éloignée de l'intestin et n'ayant plus de rapports avec lui, comme la queue splénique, ou encore la queue inférieure (*processus uncinatus*) qui chez le chien est très développée. Et lorsque plus tard, après que l'animal était guéri de l'intervention opératoire, on pratiquait dans un deuxième temps, l'ablation de ce fragment de pancréas résiduel, la glycosurie suivait aussitôt et le diabète continuait à évoluer comme après une extirpation totale faite d'un seul coup.

La conclusion que V. Mering et Minkowski tirèrent de leurs expériences fut que le diabète causé par la pancréatectomie n'était pas dû à la suppression du flux de suc pancréatique dans l'intestin, ni à la lésion des plexus nerveux abdominaux péri-pancréatiques, mais qu'il relevait du déficit d'une fonction de la glande jusqu'alors inconnue.

En 1890, E. Hédon (1) répéta ces expériences et en confirma pleinement les résultats. Extirpant le pancréas du chien en trois temps, d'abord la queue inférieure de la glande, puis la tête et le corps, et enfin l'extrémité splénique, dans trois laparotomies successives séparées par de longs intervalles, il vit que le diabète sucré n'apparaissait qu'après l'ablation du dernier fragment. Et sa conclusion fut aussi que le pancréas possède une fonction indépendante de la sécrétion externe, et que c'est par ses connexions vasculaires que la glande peut exercer cette fonction.

A cette époque le terme de « Sécrétion interne » ne fut pas exprimé. Cependant Lépine (2), dès 1889, compara sous ce rapport le pancréas à une glande vasculaire sanguine et avança même que le produit de sécrétion était un « ferment glycolytique », dont il démontrait l'existence dans le sang. C'était aller trop vite, du moins en ce qui concerne la nature du produit de sécrétion. Mais la notion de sécrétion interne ne tarda pas à se préciser. Les expériences ultérieures de Minkowski et de Hédon (1891-1892) restreignirent le champ des hypothèses explicatives. Comme un très petit fragment de pancréas épargné et laissé en place, lors de la pancréatec-

(1) E. Hédon. Note sur la production du diabète sucré après l'extirpation du pancréas. *C. R. Soc. Biol.*, 25 oct. 1890. — Extirpation du pancréas. Diabète sucré expérimental. *Arch. de Méd. exp.*, 1er janv. 1891.

(2) Lépine. Nouvelle théorie du diabète. *Lyon médical*, 1889, LXII, p. 620. La pathogénie du diabète. *Revue scientifique*, 1891, 28 févr., p. 273.

tomie, suffit souvent pour mettre obstacle à la glycosurie, il était tout à fait inadmissible de rapporter l'influence de ce résidu de glande à une modification humorale se produisant *in situ*, et il devenait logique d'admettre que cette influence s'exerçait par une substance déversée dans le torrent circulatoire, et douée d'une activité énorme par rapport à sa quantité. Cette dernière notion basée sur la disproportion singulière que l'on observait entre la puissance fonctionnelle d'un fragment de pancréas et le volume de ce fragment, n'était pas d'ailleurs pour surprendre outre mesure, car le même fait se retrouvait pour d'autres glandes vasculaires sanguines.

D'autres expériences n'étaient pas favorables à l'hypothèse que le pancréas agirait pour neutraliser quelque substance toxique diabétogène, et il ne restait plus place qu'à cette conception que cette glande fournit à l'économie, par sécrétion interne, quelque substance nécessaire aux échanges normaux des matériaux sucrés. C'était conforme aux vues de Lépine, quoique toutefois on n'affirmât rien ni sur la nature du produit, ni sur son mécanisme d'action. Lépine, du reste, abandonna plus tard sa première opinion, et ne vit plus dans le pancréas la source du ferment glycolytique, mais seulement l'origine d'une substance activant le ferment. Minkowski (1), dans son important mémoire de 1893, formula les différentes hypothèses que l'on pouvait émettre pour expliquer cette action du pancréas, penchant pour une intervention de cette glande dans la consommation normale du dextrose et une action indirecte sur la glycogénie hépatique; et à la fin d'une revue de tous les travaux parus jusqu'alors, il concluait que l'hypothèse de Lépine ne pouvait pas être considérée comme vérifiée, quoiqu'elle ne parût pas impossible si l'on plaçait l'action du ferment glycolytique non dans le sang mais dans les tissus; que cependant on devait penser encore à d'autres possibilités, comme par exemple, que le pancréas n'agit pas avant tout sur la molécule de sucre, mais bien sur les organes qui consomment le sucre, soit directement, soit par l'intermédiaire du système nerveux.

Tout cela n'alla pas d'ailleurs sans de graves objections et difficultés qui ne tombèrent qu'à la suite d'expériences de pancréatectomie réalisées par de nouvelles techniques. Un fait paradoxal apparut tout d'abord. Non seulement le diabète sucré ne se montrait pas à la suite de la ligature des conduits excréteurs du pancréas, qui détermine cependant une sclérose prononcée de la glande, mais encore il manquait également lorsqu'on détruisait le pancréas sur place par injection dans le canal de Wirsung de diverses substances, corps gras notamment, qui provoquent une dégénérescence du tissu glandulaire très accusée après quelques semaines ou plusieurs mois (Hédon, Gley, Thiroloix). Dans certaines expériences de

(1) O. Minkowski. Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. *Arch. f. exper. Path. u. Pharmak.*, t. XXXI, 1893. — Störung der Pankreasfunktion als krankheitsursache (Diabetes mellitus). *Ergebnisse der allgem. Path. u. patholog. Anat. des menschen u. der Tiere.*

Thiroloix (1), le pancréas du chien, après une telle injection et résection des parties de la glande qui avaient résisté à l'atrophie, se trouvait réduit à quelques débris fibreux, atrophiés au point de ne plus mesurer que quelques millimètres en hauteur et épaisseur, et cependant la glycosurie faisait défaut. Comme d'autre part cet auteur constatait que des agressions chirurgicales (sections, ligatures) sur ces moignons de pancréas scléreux provoquaient souvent de la glycosurie, et que en outre il observait le développement du diabète sucré après des extirpations incomplètes, la conclusion qu'il se crut en droit de formuler fut que le diabète pancréatique expérimental ne provient pas de la suppression d'une fonction glandulaire, mais bien d'une altération des plexus nerveux péri et intrapancréatiques provoquée par l'opération même de la pancréatectomie.

L'absence du diabète sucré quand le pancréas est réduit à un moignon scléreux de très faible volume, se présentait en effet comme un paradoxe assez déconcertant vis-à-vis des résultats positifs si nets de la pancréatectomie. Nous y reviendrons. Remarquons seulement ici que cette antinomie pouvait être atténuée en admettant que ces résidus de pancréas atrophié possédaient encore une fonction de sécrétion interne, car on n'apportait pas la preuve histologique formelle qu'ils ne renfermaient plus aucun élément glandulaire. Pour ce qui concerne la glycosurie consécutive aux lésions chirurgicales du pancréas, elle n'était que passagère et peu intense, différente par conséquent de celle du diabète sucré permanent créé par la pancréatectomie; on pouvait la rapporter assurément au traumatisme, aux lésions nerveuses, mais aussi à une inhibition passagère de la fonction pancréatique. Quant à la glycosurie durable causée par une pancréatectomie partielle, Minkowski (2) avait déjà montré qu'elle se produit en effet lorsque le fragment de pancréas épargné est de trop faible volume, ou mal vascularisé, mais que dans ces conditions on assiste à l'évolution d'un diabète d'intensité atténuée. L'apparition d'une glycosurie durable dans le cas d'extirpation incomplète provenait donc en réalité d'une réduction à un certain degré de la fonction de la glande : c'était un diabète par insuffisance de sécrétion interne.

L'hypothèse de l'origine nerveuse du diabète pancréatique expérimental dut être abandonnée, et par Thiroloix lui-même, lorsque Minkowski (3) et Hédon (4) en 1892, imaginèrent, indépendamment l'un de l'autre, l'expérience de la transplantation sous-cutanée du *processus uncinatus* du pancréas du chien (fig. 1). Cette portion de la glande sectionnée au niveau de sa jonction avec la tête du pancréas et libérée de toutes ses connexions,

(1) J. Thiroloix. Le Diabète pancréatique. *Th. de Paris*, 1892 (Masson, éd.).

(2) O. Minkowski. Über die Folgen der partiellen Pankreas exstirpation. *Centralbl. f. klin. Medicin*, n° 5, 1890.

(3) Minkowski. Weitere Mittheilungen über den Diab. mell. nach Exstirpation des Pankreas. *Berl. Kln. Wochensch.*, n° 5, 1892. — *Verhandl. des XI Congresses f. innere Medicin*. Leipzig, avril 1892.

(4) E. Hédon. Greffe sous-cutanée du pancréas. *Soc. de Biol.*, 9 avril et 23 juillet 1892. *C. R. Acad. des Sc.*, 1er août 1892. *Archives de Physiologie*, t. IV, oct. 1892, p. 617.

sauf la lame mésentérique contenant son faisceau vasculo-nerveux principal qui l'aborde généralement à son extrémité, fut déplacée et logée sous la peau de l'abdomen, le pédicule nourricier mésentérique passant à travers une boutonnière de la paroi abdominale (*autogreffe par marcotte*). Or, cette greffe une fois prise dans le tissu cellulaire sous-cutané, on pouvait extirper tout le pancréas restant dans l'abdomen sans provoquer le moindre diabète; mais il suffisait ultérieurement pour déclencher immédiatement le diabète typique, d'effectuer le complément de la pancréatectomie totale, c'est-à-dire l'extirpation du greffon sous-cutané, opération simple, extra-péritonéale, non traumatisante et excluant toute lésion de voisinage.

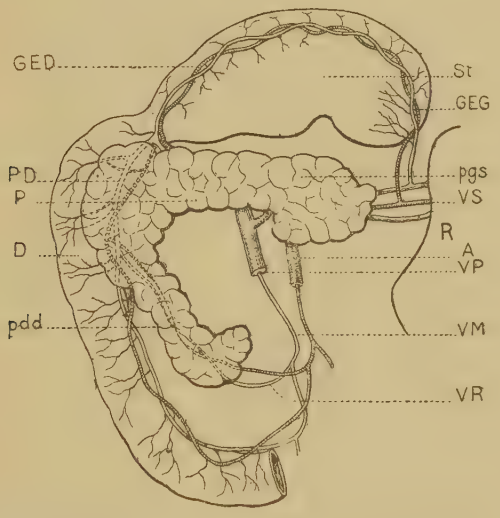


Fig. 1. — Schéma des rapports et de la vascularisation du pancréas chez le chien.

P, pancréas, forme en équerre, avec *pgs* sa portion gastrosplénique et *pdd* sa portion duodénale descendante, ou *processus uncinatus*. A la jonction des deux portions, la tête de la glande adhérente au duodénum D, et traversée par les vaisseaux pancréatico-duodénaux PD. — L'estomac *St* est relevé. — R, rate et VS vaisseaux spléniques. — A, aorte et VP veine porte. — VM, vaisseaux mésentériques. — Dans l'opération de la greffe sous-cutanée, la portion *pdd* est sectionnée à sa jonction avec la tête de la glande, libérée de son involucre péritonéal, et déplacée sous la peau du ventre ; son pédicule vasculo-nerveux VR. est respecté et passe à travers une boutonnière de la paroi abdominale pratiquée sur la ligne blanche, pour l'ectopie de ce fragment de glande.

De plus, afin qu'il fût parfaitement démontré que dans cette expérience le diabète relevait bien de la suppression du tissu glandulaire du pancréas transplanté, Hédon isola d'abord totalement le greffon de ses connexions intra-abdominales par la ligature de son pédicule vasculo-nerveux mésentérique. Dans ces conditions, lorsque du moins la nutrition du greffon était

suffisamment assurée par ses connexions vasculaires de nouvelle formation dans sa loge sous-cutanée, la glycosurie faisait défaut, et elle apparaissait postérieurement avec toute son intensité habituelle après l'extirpation du greffon. Cette expérience réalisée aussi par Thiroloix, d'après les indications de Hédon, lui donna les mêmes résultats.

Après cela, on considéra que la théorie de la sécrétion interne du pancréas était bien fondée; on ne discuta plus sur ce point, et l'effort des expérimentateurs se porta sur l'étude du mécanisme d'après lequel cette sécrétion intervient dans les échanges.

Cependant en 1905 Pflüger survint pour tout remettre en question. Il arriva à nier la réalité de la sécrétion interne du pancréas et à donner de nouveau une origine nerveuse au diabète pancréatique, introduisant la plus grande confusion dans les faits, méconnaissant la valeur des expériences les plus fondamentales, comme celle de la greffe, et imaginant une intervention du duodénum dans les phénomènes, un « diabète duodénal ».

Hédon alors combattit les vues de Pflüger et montra en quoi ses critiques étaient mal fondées; il décrivit une technique précise de la pancréatectomie permettant une ablation rigoureusement totale du pancréas avec maximum de survie de l'animal et résultats constants, et indiqua les causes des contradictions (1).

Minkowski de son côté réfuta toutes les erreurs de Pflüger, et par une expérience décisive démontra que le soi-disant diabète duodénal (D. par extirpation du duodénum) est inexistant. Un chien porteur d'une greffe pancréatique sous-cutanée, supporta l'excision combinée du pancréas et du duodénum, une gastro-jéjunostomie et une cholécysto-entérostomie assurant par ailleurs la continuité du tube digestif et le flux de la bile, il ne devint point diabétique, mais l'extirpation ultérieure du greffon pancréatique fit apparaître aussitôt la glycosurie comme d'ordinaire (2).

De toutes ces discussions la théorie de la sécrétion interne sortit victorieuse. Il lui manquait toutefois une expérience de contre-épreuve, savoir la rétrogradation du diabète chez un animal dépancréaté auquel on fournirait le produit de sécrétion interne du pancréas. En intercalant un fragment de pancréas sur le trajet circulatoire d'un chien dépancréaté, ou bien en transfusant au chien diabétique le sang veineux débité par le pancréas d'un chien normal, au moyen d'anastomoses vasculaires appropriées, de même que par d'autres expériences de transfusion sanguine croisée entre animaux normaux et diabétiques, Hédon (1912-1913) réussit à faire disparaître momentanément la glycosurie du chien dépancréaté, sans toutefois parvenir à réduire complètement l'hyperglycémie (3).

(1) E. Hédon. Sur la technique de l'extirpation du pancréas chez le chien. Critique des résultats, *Arch. internat. de Physiol.* Vol. X. Fasc. IV, 1911, p 350

(2) O. Minkowski. Die Totalexstirpation des Duodenums. *Archiv. f. exper. Pathol. u. Pharmak.* Vol. 58, 1908, p. 271.

(3) E. Hédon. Sur la sécrétion interne du pancréas et la pathogénèse du Diabète pancréatique. *Arch. internat. de Physiologie*. Vol. XIII, fasc. I, p. 4, et fasc. III, p. 255, 1913.

D'un autre côté, plusieurs expérimentateurs, réalisant une expérience maintes fois tentée sans succès par leurs devanciers, parvinrent à obtenir du tissu du pancréas divers extraits qui se montraient actifs pour réduire le diabète du chien dépancréaté. Parmi eux, il convient de citer particulièrement Zuelzer (1), qui fut un précurseur, ayant précisément employé pour l'extraction le solvant qui convenait le mieux, l'alcool.

On peut donc dire que les travaux physiologiques accumulés pendant les vingt-cinq années qui suivirent l'expérience cruciale de V. Mering et Minkowski, avaient finalement donné une démonstration très satisfaisante de la sécrétion interne du pancréas. Parallèlement une autre doctrine s'était développée dans le même temps, basée sur des recherches histologiques, qui complétait la théorie en localisant cette sécrétion dans certains éléments épithéliaux du pancréas, les îlots de Langerhans. Dès 1893, Laguesse (2) émit cette hypothèse, et dans une longue suite de travaux l'appuya sur des considérations d'ordre histologique et embryologique, et sur cette constatation faite en 1911 que chez le lapin la ligature avec résection du canal de Wirsung amène, au bout de plusieurs années, la disparition complète des acini pancréatiques, mais non celle des îlots ; et il arriva à formuler nettement la notion que dans le pancréas la « glande endocrine » est représentée par les îlots de Langerhans. Combattue par certains comme trop exclusive, cette théorie finit cependant par s'imposer avec assez de force pour être généralement adoptée; aussi en 1916, Edw. Sharpey Schafer, dans son ouvrage *The endocrine organs*, proposa-t-il le nom d'*insuline* pour désigner l'hormone (ou substance autacoïde, dans sa nomenclature) sécrétée par le pancréas, précédé d'ailleurs en cela par De Meyer qui, en 1909, créa et employa ce terme d'*insuline*, pour les mêmes motifs.

Il ne restait plus qu'à extraire cette substance du pancréas par des opérations chimiques convenables et à l'amener à un degré de pureté et de concentration tel que son pouvoir apparut avec une évidence éclatante. Ce fut la très belle œuvre qu'accomplirent les physiologistes de l'école de Macleod, à Toronto. Banting et Best, Collip (3), en 1922, ont mené à bien cette préparation et retiré du pancréas par l'alcool une substance d'une activité énorme sous un faible poids, et d'une puissance remarquable sur

(1) G. Zuelzer. Ueber Versuche einer spezifischen Ferment therapie des Diabetes. *Zeitschr. f. exper. Pathol u. Ther.*, p. 307, 1909.

(2) E. Laguesse. *C. R. Soc. Biol.*, 29 juillet 1893. — On trouvera un exposé des vues de Laguesse, avec la bibliographie de cette question, dans son article Pancréas de la *Revue génér. d'Histologie*, t. I, fasc. 4, 1905, et dans sa revue : « Importance des îlots endocrines et de leur cycle évolutif dans la physiologie normale et pathologique du pancréas, et particulièrement dans le diabète ». *Presse medic.*, 18 juin 1910. — Voir aussi : Sur l'évolution des îlots endocrines dans le pancréas de l'homme adulte. *Arch. d'Anat. microscop.*, t. XI, fasc. 1, 1909; Résultats éloignés de la résection du canal pancréatique chez le lapin. *Journ. de Physiol. et de Path. génér.*, n° 5, sept. 1911.

(3) Pour les références bibliographiques, consulter l'article Insuline par Macleod, *in Physiological Reviews*, vol. IV, n° 1, janv. 1924.

le métabolisme du sucre dans l'organisme. Ils la nommèrent également *insuline*, affirmant par ce terme qu'ils la considéraient eux aussi comme dérivant spécifiquement des îlots. Avec la découverte de l'insuline s'ouvrait une ère nouvelle pour l'étude théorique et pratique du diabète, aussi bien que pour les recherches physiologiques sur le métabolisme des hydrates de carbone.

Le plan que nous suivrons pour l'exposé de toute cette question sera le suivant. D'abord nous analyserons le diabète pancréatique expérimental et les troubles du métabolisme qui s'y rapportent. Puis nous établirons que ces troubles proviennent d'un défaut de sécrétion interne du pancréas et que l'insuline représente bien le produit normal de cette sécrétion; nous étudierons l'insuline et son action. Enfin nous exposerons les différentes théories du diabète pancréatique et les déductions que l'on peut tirer jusqu'ici des nombreuses expériences faites pour élucider le mécanisme d'action de l'insuline. Nous terminerons par un bref aperçu sur les mécanismes régulateurs.

I. — DIABÈTE PANCRÉATIQUE EXPÉRIMENTAL

Il nous faut envisager séparément les conséquences de l'extirpation totale, de l'extirpation partielle et de la destruction *in situ* du pancréas. La pancréatectomie totale cause un diabète sucré aigu, à évolution rapide; la pancréatectomie partielle n'est pas suivie de glycosurie, ou, suivant les cas, produit un diabète atténué, à évolution lente; la destruction de la glande sur place provoque divers troubles de la nutrition, sans diabète sucré.

A. — *DIABÈTE AIGU PAR PANCRÉATECTOMIE TOTALE*

C'est sur le chien qu'on le réalise le plus facilement; mais on l'a obtenu aussi sur le chat, le porc, le singe. Les dispositions anatomiques chez certains animaux, comme le lapin, ne se prêtent pas à l'opération. Chez les oiseaux granivores on n'observe que de l'hyperglycémie (Kausch), mais pas de glycosurie, tandis que chez les oiseaux carnassiers la glycosurie se montre aussi (Weintraud); pour les animaux à sang froid, une faible glycosurie chez la grenouille et la tortue (Aldehoff), chez les poissons (Caparelli).

Chez le chien, après l'extirpation *totale* du pancréas en un seul temps opératoire, le diabète apparaît dès le premier ou le second jour, et ne cesse plus jusqu'à la mort. L'animal maigrit et se cachectise avec une extrême rapidité, et la durée de la survie ne dépasse pas 20 à 30 jours. Encore, le plus souvent, succombe-t-il à des complications, à la suppuration de sa plaie qui ne peut cicatriser. On obtient un meilleur résultat si l'on pratique

la pancréatectomie en deux temps. Dans une première opération on extirpe tout le pancréas, sauf le processus uncinatus que l'on transplante sous la peau de l'abdomen, en greffe par marcotte, comme nous l'avons indiqué plus haut (p. 23), et l'on prend soin de ne laisser aucun résidu de glande, *même parcellaire*, le long de l'anse duodénale. L'animal ne devenant pas diabétique guérit parfaitement, et sa plaie de laparotomie cicatrise normalement. Dans un deuxième temps, et au moment que l'on aura choisi, le diabète sera alors déclenché sur un animal en pleine santé, par l'énucléation

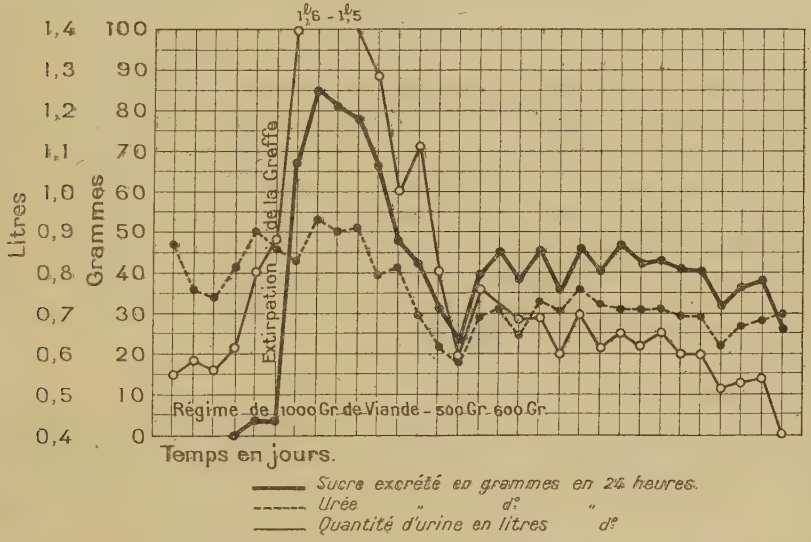

1l6 - 1l5
Litres
Grammes
Extirpation de la Greffe
Régime de 1000 Gr de Viande - 500 Gr - 600 Gr
Temps en jours.
Sucre excrété en grammes en 24 heures.
Urée " d° "
Quantité d'urine en litres d°

Fig. 2. — Courbes montrant l'évolution d'un diabète aigu chez un chien dépancréaté de 13 kilogrammes. Pour un régime de 1000 grammes de viande maigre et crue (eau à discrétion), l'animal, avant l'extirpation de la greffe présente une légère glycosurie dans les deux derniers jours de l'observation. L'extirpation de la greffe détermine aussitôt un diabète intense avec énorme polyurie. Excrétion de 378 grammes de sucre en cinq jours. La ration de viande est abaissée ensuite à 600 grammes en raison de troubles digestifs, et le diabète se maintient à un taux relativement constant, jusqu'à l'abaissement final (la courbe est arrêtée avant la période ultime où la glycosurie cesse, l'animal ayant été sacrifié 24 à 48 heures avant le moment de la mort naturelle). Pendant les 25 jours d'observation après l'extirpation de la greffe, l'animal a excrété 1157 grammes de sucre. Rapport moyen du sucre à l'urée 1,3. Perte de poids dans ce temps 6 kilogr.

du greffon sous-cutané, opération simple ne nécessitant pas l'anesthésie générale. Un diabète aigu très intense pourra alors évoluer sans aucune complication. C'est de cette façon que l'on observe le mieux les symptômes typiques que nous allons examiner rapidement, et seuls les animaux opérés de cette manière peuvent servir à des recherches délicates sur le métabolisme. (Voir courbes ci-jointes, fig. 2).

1° ***Glycosurie.*** — La glycosurie est la conséquence de l'élévation du taux du sucre sanguin qui s'établit aussitôt que le pancréas est enlevé;

nous étudierons un peu plus loin cette hyperglycémie; pour le moment il ne s'agira que de la glycosurie; celle-ci se présente avec les caractères suivants :

a) Immédiate et constante. — Le sucre apparaît dans l'urine très vite, en quelques heures après la pancréatectomie totale en un seul temps, plus rapidement, parfois en quelques minutes, après l'extirpation d'une greffe, dans l'opération en deux temps. Pas d'exceptions si l'excision de la glande est réellement totale et s'il ne se produit pas de complications. L'absence de glycosurie chez certains chiens, signalée par quelques auteurs, après des extirpations soi-disant totales, n'a jamais été observée par nous; nous avons seulement constaté que parfois il suffit de très petits fragments résiduels pour atténuer la glycosurie, et que d'autre part des complications, comme péritonite, nécrose du duodénum, entravent le développement du diabète. Pour être diabétique, il faut se bien porter, a dit Cl. Bernard sous une forme paradoxale. Cela s'applique au chien dépancréaté. Sur un chien bien portant, dépancréaté et porteur d'une greffe sous-cutanée, l'expérimentateur est sûr de produire le diabète *dans tous les cas*, et avec une précision absolue, par l'extirpation de la greffe, pourvu qu'il ne reste *rien* du pancréas dans la cavité abdominale.

b) De forte intensité. — Car le taux du sucre urinaire monte rapidement à un taux très élevé, 6-9 o/o et davantage, et l'excrétion en devient considérable par suite de l'augmentation simultanée de la quantité des urines. Si par exemple, un chien de 13 kilogrammes, abondamment nourri de viande, peut, comme dans l'exemple figuré graphiquement ci-contre, excréter 78 grammes de sucre par jour, cela équivaudrait pour un homme de 60 kilogrammes à 360 grammes. L'excrétion de sucre pour une ration de viande copieuse mais non forcée, est toutefois généralement inférieure à ce chiffre : elle est en moyenne de 3 à 4 grammes par kilogramme d'animal et par 24 heures. Si l'on introduit dans le régime des hydrates de carbone la glycosurie se hausse naturellement à des valeurs bien plus élevées.

L'intensité de la glycosurie dépend d'ailleurs d'un grand nombre de facteurs, de l'état des réserves d'hydrates de carbone et de graisse de l'animal au moment de l'expérience, de sa capacité digestive, et de la résorption intestinale toujours très défectueuse par suite du manque de suc pancréatique, etc. Pour un régime carné exclusif, on remarque qu'il y a un certain rapport entre la quantité de sucre et la quantité d'azote urinaires. En période d'état du diabète, si la pancréatectomie a été vraiment totale, et si l'animal est en bonne forme, le rapport du sucre à l'urée est de 1,3 en moyenne (V. Mering et Minkowski). Calculé pour l'azote, ce rapport $\frac{D}{N}$ (Dextrose sur azote) oscille autour de 2,8, d'après Minkowski, c'est-à-dire qu'on dose dans l'urine 2,8 de sucre pour 1 d'azote.

c) Persistante sans interruption jusqu'à la mort. — Elle ne cesse en effet à aucun moment, et présente seulement des oscillations d'intensité suivant les périodes de jeûne ou de digestion. On peut la maintenir à un taux fixe pendant de longues périodes, et obtenir une grande régularité de l'excrétion du sucre, dans la période d'état, si l'on donne une alimentation identique répartie en plusieurs repas. A la fin, quand l'animal s'est dépouillé de la plus grande partie de ses réserves de graisse, la courbe de la glycosurie fléchit; et dans la période de cachexie ultime, on peut voir le sucre disparaître complètement de l'urine (Hédon); mais alors l'animal n'a plus que quelques heures à vivre; il est très rare qu'elle disparaisse plus précocement.

d) Persistante dans l'état de jeûne. — C'est là un fait très important au point de vue théorique et qu'il convient de souligner, parceque certains auteurs l'ont méconnu. Le diabète apparaît encore après la pancréatectomie totale chez un animal maintenu à jeun les jours précédents; la glycosurie se montre seulement plus tardivement (Minkowski). Si d'autre part, dans le cours du diabète déclaré, on interrompt l'alimentation, la glycosurie persiste jusqu'à la mort par inanition, quoique naturellement à un taux de plus en plus réduit. Il ne fait aucun doute pour nous que lorsque le sucre disparaît de l'urine par le jeûne, cela tient à ce que la pancréatectomie n'a pas été rigoureusement totale. Un très petit résidu de pancréas qui, en apparence, ne met aucun obstacle à l'évolution d'un diabète typique de la plus forte intensité quand l'animal est nourri, traduit cependant son influence par une disparition de la glycosurie pendant le jeûne et une prolongation notable de la durée de la survie.

2° ***Azoturie.*** — Malgré la plus riche alimentation protéique, l'animal dépancréaté excrète de l'azote pris à ses propres tissus. Donc équilibre azoté impossible. Ainsi, pour un même régime et une capacité digestive comparable, le chien dont les excrétions sont figurées dans les courbes ci-dessus excrétait par jour 42 grammes d'urée avant l'extirpation de sa greffe et 50 grammes après. Cette notion se dégage encore plus nettement de la comparaison du chien dépancréaté au chien normal en état de jeûne; la désassimilation tant azotée que minérale l'emporte dans ce cas chez le diabétique (Lafon, Falta et Whitney et autres). Sur nos séries de chiens du poids de 5 à 7 kilogrammes étudiés pour le métabolisme de base, l'excrétion de l'urée à jeun était en moyenne de 43 milligrammes par kilogramme et par heure avant l'extirpation de la greffe, et 113 milligrammes après.

3° ***Excrétion de corps acétoniques.*** — L'acétone, l'acide diacétique et l'acide β-oxybutyrique ont été décélés dans l'urine des chiens dépancréatés par V. Mering et Minkowski, mais d'une façon inconstante, et rapportés par eux à des complications. Pour Brugsch et Bamberg ces corps feraient généralement défaut, et le diabète pancréatique du chien différerait en

cela du diabète de l'homme. Cependant Azemar qui, chez nos chiens dépancréatés, dosa l'acétone dans le distillat de l'urine (d'après la quantité d'iodoforme formée par réaction de Lieben), trouva toujours que l'excrétion de ce corps augmentait très notablement après l'extirpation d'une greffe, sur ce qu'elle était avant, et persistait jusqu'à la mort, sans atteindre cependant en général plus de 100 milligrammes par litre d'urine. Lisbonne sur un de nos chiens établit chaque jour le rapport entre l'azote formol et l'azote hypobromique, et trouva que le coefficient d'acidose ainsi exprimé qui était de 4,6 à 4,8 o/o avant l'extirpation de la greffe, présentait aussitôt après cette extirpation une élévation qui persistait, le rapport oscillant dès lors entre 6,3 et 6,5. Chez un chien diabétique soumis au jeûne, ce coefficient s'éleva jusqu'à 10, l'excrétion d'acétone atteignit 2 à 3 o/oo et celle de l'acide β-oxybutyrique 23 o oo. Bierry et Rathery ont vu de leur côté l'acide β-oxybutyrique apparaître régulièrement après l'extirpation du pancréas chez le chien nourri de viande maigre, et en plus grande quantité pour un régime lipéique (beurre). Pour nous, il peut exister chez le chien dépancréaté un réel état d'acidose, indépendant de toute complication, mais il est généralement peu accentué; dans un cas où fut estimée la réserve alcaline du sang, on la trouva au taux normal. Cependant Allard dit avoir observé chez deux chiens dépancréatés une acidose allant jusqu'à un état comateux, et, pour expliquer la rareté du phénomène, il l'attribue à une insuffisance fonctionnelle du foie et peut-être d'autres organes, survenant comme complication du diabète. Nous verrons plus loin qu'une forte acidose, conduisant au coma diabétique typique, peut s'observer chez le chien dépancréaté traité par l'insuline, lorsqu'on interrompt le traitement, sans qu'on puisse invoquer pour l'expliquer la moindre lésion organique. Signalons encore l'augmentation dans l'urine du chien dépancréaté de l'azote aminé (Labbé et Violle).

4° ***Polyphagie, polydipsie.*** — La faim est considérablement augmentée, et déjà avant l'extirpation d'une greffe, par suite de la mauvaise élaboration digestive des aliments; mais la polyphagie ne cesse point, loin de là, lorsque le diabète s'installe après complément de la pancréatectomie. Les animaux sont insatiables. Une soif très vive apparaît aussi dès que le sucre est éliminé en forte quantité, et une polyurie parfois énorme s'établit. L'intensité de la polydipsie et de la polyurie varie un peu suivant les cas; très marqués au début, ces symptômes s'atténuent par la suite. Certains auteurs, en particulier Pflüger, ont prétendu que la polyphagie et la polydipsie manquent après l'extirpation totale du pancréas, et sont l'indice d'une extirpation incomplète. Assertion inacceptable : si ces symptômes paraissent plus marqués après une pancréatectomie incomplète, c'est parce que, dans ce cas, les animaux ont un meilleur état général que ceux qui présentent le diabète aigu de la pancréatectomie totale faite en un seul temps.

5° ***Amaigrissement.*** — La perte de poids du corps est excessivement rapide. Après la pancréatectomie incomplète, avec greffe sous-cutanée, le

chien maigrit, mais avec une vitesse modérée, et souvent on peut le maintenir en équilibre de poids pendant quelque temps par un régime alimentaire convenable, comportant une certaine quantité d'hydrates de carbone. Mais après l'extirpation du greffon, il fond à vue d'œil, en dépit de l'alimentation la plus substantielle. Le chien le plus résistant et le mieux pourvu de réserves, ne survit que 25 à 30 jours. Il meurt dans un état de maigreur extraordinaire : « de la peau sur des os ». Ses muscles le soutiennent encore quand il n'est déjà plus, pour ainsi dire, qu'un squelette, mais à la fin son train postérieur ne peut plus se détacher du sol ; cependant cet animal complètement épuisé de consomption continue à manger jusqu'à ce que ses mâchoires lui refusent tout service, et cela n'arrive que dans la période préagonique. A ce moment la perte de poids peut atteindre 46 o/o et parfois 50 o/o du poids initial.

L'autopsie ne révèle aucune lésion notable des organes ; la graisse a disparu à peu près totalement du tissu cellulaire et de la cavité abdominale, tandis que le foie en contient une certaine quantité ; le tube digestif est ectasié ; les reins sont volumineux. Fait remarquable, le foie n'a presque pas perdu de poids ; alors que chez un chien normal à l'inanition prolongée le foie maigrit et tombe par exemple de 3 à 1,5 o/o du poids du corps, chez le chien diabétique mort dans l'état de consomption le plus avancé, il atteint 2,4 o/o du poids primitif de l'animal.

En somme, le diabète aigu du chien par pancréatectomie totale ressemble beaucoup au diabète grave consomptif de l'homme ; s'il en diffère par la brièveté de la survie, c'est sans doute en raison du déficit absolu de la fonction pancréatique. Voyons donc maintenant ce qu'il advient si la suppression de cette fonction est moins complète.

B. — *DIABÈTE ATTÉNUÉ CHRONIQUE PAR PANCRÉATECTOMIE INCOMPLÈTE*

La glycosurie manque totalement après la pancréatectomie partielle, lorsque le fragment de pancréas laissé en place représente par exemple 1/4 ou 1/5 de la glande ; mais au-dessous d'un certain volume, ce fragment résiduel ne met plus obstacle à la glycosurie, et l'on assiste alors à l'évolution d'un diabète atténué de longue durée (Minkowski).

Un diabète chronique d'une durée de plusieurs mois a été observé aussi par Hédon à la suite de l'extirpation du pancréas préalablement sclérosé par une injection de paraffine dans le canal de Wirsung. Pour Minkowski ces cas de diabète chronique relèvent d'extirpations incomplètes. Il est certain que, au début des expériences de pancréatectomies, on a peut-être considéré comme totales des extirpations qui ne l'étaient pas absolument, et que des résidus de tissu glandulaire, même très petits, encore adhérents à l'intestin, peuvent exercer une grande influence sur l'intensité du diabète.

Le volume de glande qui est suffisant ou insuffisant pour empêcher la glycosurie est d'ailleurs très variable; ce n'est pas seulement le poids de tissu glandulaire qui importe; d'autres facteurs interviennent, et en particulier sa vascularisation et innervation plus ou moins bonnes. Allen (1) qui dans un grand nombre d'expériences de pancréatectomie partielle chez le chien, a déterminé par une méthode rigoureuse le poids du fragment épargné par rapport au poids total de la glande, estime qu'un diabète léger se produit quand le fragment résiduel représente le 1/8 ou le 1/9 du pancréas, et un diabète grave quand ce reste est réduit au 1/10. Mais à notre avis, et d'après nos expériences les plus récentes, l'extirpation rigoureusement totale du pancréas, *strictissimo sensu*, est nécessaire pour porter le diabète à son plus haut degré d'intensité, avec persistance de la glycosurie dans l'état de jeûne.

D'autre part, la position du fragment résiduel présente quelque importance dans ces phénomènes. S'il se trouve au niveau de l'embouchure du canal de Wirsung, et qu'il puisse encore déverser du suc pancréatique dans l'intestin, non seulement il met obstacle à la glycosurie, ou la modère plus ou moins suivant son volume, mais encore il atténue considérablement les troubles digestifs, de sorte que les chiens ainsi opérés présentent une survie extrêmement longue. Thiroloix et Jacob (2) ont réalisé de cette manière des formes de diabète chronique, dont l'évolution ressemblait beaucoup plus à celle du diabète humain, que dans la forme aiguë de la pancréatectomie totale ou subtotale.

Si par contre, le fragment épargné est éloigné de l'intestin, la rétention du suc pancratique dans ses canaux excréteurs détermine une sclérose progressive du tissu glandulaire, et, après un temps plus ou moins long, la glycosurie apparaît, mais à un léger degré, pour se renforcer peu à peu dans la suite, et un diabète chronique d'une durée de plusieurs mois est ainsi réalisé (Sandmeyer) (3).

Cette dernière condition se montre aussi très nettement dans les expériences de transplantation sous-cutanée du processus uncinatus. Si l'on observe la greffe pendant un temps indéfini sans l'extirper, on s'aperçoit qu'elle n'a qu'une durée de vie limitée. D'abord vigoureuse et sécrétant du suc pancréatique par une petite fistule cutanée, elle se sclérose à la longue; la fistule se ferme, il y a rétention de suc pancréatique : le tissu de la glande prend une consistance dure. Dans cet état, le greffon constitue encore pendant fort longtemps un obstacle absolu à la glycosurie, même quand l'animal ingère des hydrates de carbone. Plus tard il perd cette

(1) Fr. M. Allen. Studies concerning glycosuria and Diabetes (1 vol. Harvard university Press. Cambridge, Massachusets), et nombreux mémoires dans *Journ. of Biolog. Chemistry*, 1920; *Journ. of experim. Medicine*, 1920; *Americ. Journ. of the medic. Sciences*, 1920-1921; *Amer. Journ. of Physiol.*, 1920-1921.

(2) Thiroloix et Jacob. *Bull. et mém. de la Soc. médic. des Hôpit. de Paris*, 1910; *C. R. acad. des Sc.*, 1912.

(3) Sandmeyer. Ueber die Folgen der Pankreas exstirpation beim Hund. *Zeitschr. f. Biologie*, XXIX, 1892.

consistance ferme, et sa saillie sous la peau de l'abdomen s'efface; bref, il s'atrophie peu à peu par les progrès de la sclérose qui fait disparaître les éléments épithéliaux. Alors on voit tout d'abord le sucre passer dans l'urine d'une manière irrégulière, ou seulement pour une nourriture hydrocarbonée, puis la glycosurie persister malgré le régime carné, mais à un taux modéré, se renforcer plus tard pour enfin devenir intense. En un mot, on assiste à l'évolution d'un diabète léger d'une durée plus ou moins longue, se transformant graduellement en diabète grave, et cela parallèlement à l'atrophie du greffon. Finalement, le chien prend l'aspect décharné de l'animal totalement dépancréaté (fig. 3), et meurt dans l'état de consomption le plus avancé; seulement il met quatre, cinq mois, et plus, pour arriver à ce point. Si, quand la greffe est devenue insuffisante, on vient à l'extirper, le diabète léger se transforme de suite en diabète grave.

Fig. 3. — Chienne dépancréatée, avec greffe du processus *uncinatus* sous la peau. Greffe non extirpée (on aperçoit la saillie qu'elle fait sur le profil de la paroi du ventre). Aspect de l'animal quatre mois après la pancréatectomie, et vingt-sept jours avant sa mort. La glycosurie n'est apparue qu'au début du 4e mois, d'abord légère et dans les jours suivants de plus en plus intense jusqu'à la mort (Greffe complètement atrophiée et kystique).

En résumé, entre le diabète léger et le diabète grave, il y a toutes les transitions, et, somme toute, l'intensité du diabète est fonction du degré d'insuffisance du pancréas. Ce qu'il y a de remarquable, c'est que cette insuffisance ne se montre pas proportionnelle à la quantité de glande enlevée.

C. — *EFFETS DE LA DESTRUCTION DU PANCRÉAS « IN SITU »*

La ligature, avec résection, des canaux excréteurs provoque seulement des troubles digestifs passagers; généralement les canaux se rétablissent chez le chien. Dans les cas où ils ne se rétablissent pas, le pancréas, se sclérose, les acini s'atrophient, mais, pour aussi accentuée que soit cette atrophie, il n'y a pas de diabète. L'injection de corps gras, comme huile, suif (Cl. Bernard), ou paraffine (Schiff) dans les canaux excréteurs, détermine une dégénérescence prononcée du tissu pancréatique, et des troubles digestifs permanents ou passagers. En ce qui concerne le diabète, ces opérations ne provoquent qu'une glycosurie transitoire, et non le vrai dia-

bète sucré persistant de la pancréatectomie; les animaux présentent toutefois des troubles nutritifs très intenses : amaigrissement extrême, polyphagie, polyurie, azoturie, en somme les symptômes d'un diabète insipide (Hédon, Gley); ces symptômes ne relèveraient pas seulement des troubles digestifs et de la mauvaise élaboration des aliments, mais aussi d'une perturbation plus profonde de la nutrition, d'après Hédon. Pour Thiroloix ils se rapporteraient à des altérations des plexus nerveux. Cet auteur a déterminé des dégénérescences extrêmement prononcées du pancréas du chien par des injections dans les canaux excréteurs d'huile tenant en suspension de fines particules de charbon ou de bitume de Judée. Après résection de toutes les parties de la glande dans lesquelles n'avait pas pénétré suffisamment l'injection, le pancréas se trouvait réduit à un grêle cordon fibreux ayant perdu tous (?) ses éléments épithéliaux. Cependant le diabète sucré faisait défaut. Même constatation dans des expériences semblables de Hédon après injection d'huile d'olive dans le canal de Wirsung, et résections ultérieures de la tête et de la queue du pancréas atrophié. Toutefois le résidu de glande présentait encore après huit mois dans la masse de tissu fibreux qui entourait un canal de Wirsung dilaté, certains amas de cellules de caractère épithélial, quoique la structure de la glande ne fut plus reconnaissable.

L'absence du diabète sucré dans de telles conditions est singulière, vis-à-vis du fait indiqué plus haut qu'un fragment de pancréas sans rapport avec l'intestin, comme la queue splénique, ou le *processus uncinatus* déplacé sous la peau, dans la pancréatectomie partielle ordinaire, finit toujours par dégénérer et laisser place à un diabète progressivement croissant après quelques mois.

Ce paradoxe attend encore son explication. L'hypothèse de Hédon que dans ces atrophies lentes, le pancréas pourrait être suppléé à la longue par d'autres organes glandulaires s'accorde mal avec le fait qu'une telle suppléance ne se réalise pas après une pancréatectomie partielle ordinaire. D'autre part un chien totalement dépancréaté traité par l'insuline, n'a fait aucun progrès dans le sens d'une suppléance, après plus de trois années d'observation, comme nous le verrons plus loin.

Chez le lapin, la ligature du canal de Wirsung ne produit ni diabète, ni troubles quelconques (Pawlow, Arnozan et Vaillard), quoiqu'elle amène la sclérose et l'atrophie des acini pancréatiques. Sobolew et Laguesse ont vu le même fait, mais constaté en outre la persistance des îlots de Langerhans. La destruction du tissu glandulaire par injection d'huile dans le canal excréteur ne cause qu'une glycosurie alimentaire transitoire, et aucun trouble de nutrition appréciable, malgré que la glande paraisse disparaître complètement (Hédon). Le pancréas chez le lapin n'a probablement pas la même importance fonctionnelle que chez le chien; mais la contre épreuve de la pancréatectomie n'étant pas réalisable, en raison de la disposition anatomique rameuse de la glande sur une grande surface dans le mésentère, ce point doit être réservé.

II. — ANALYSE DES TROUBLES DE LA NUTRITION DES ANIMAUX DÉPANCRÉATÉS

Nous n'avons envisagé jusqu'ici que l'excrétion urinaire et les symptômes généraux ; il nous faut maintenant pénétrer plus avant dans l'analyse des troubles présentés par les animaux dépancréatés, rechercher en particulier les modifications en sucre et glycogène du sang et des tissus, et tâcher de caractériser le trouble de la nutrition et des échanges qui constituent l'état diabétique. Il conviendra dans cette analyse de ne pas perdre de vue que la perversion des actes nutritifs est loin d'atteindre le même degré dans tous les cas, et faire une distinction entre le diabète grave de la pancréatectomie totale et le diabète atténué de la pancréatectomie partielle.

A. — Hyperglycémie.

On observe après l'extirpation totale du pancréas une hyperglycémie très forte, et aussi une lipémie avec hypercholestérinémie plus ou moins accentuée. Le taux du sucre sanguin s'élève rapidement après l'opération et, en quelques heures atteint 0,3-0,4 o/o. Plus tard, on peut dans certains cas noter des taux de 0,5 o/o et davantage ; mais d'ordinaire, quand le diabète évolue normalement, l'hyperglycémie oscille autour de 0,3 o/o. Lorsqu'on suit l'ascension de la courbe de l'hyperglycémie et conjointement celle de la glycosurie, après l'extirpation d'une greffe pancréatique, en dosant le sucre dans des prises de sang rapprochées et en récoltant l'urine par une sonde à demeure dans la vessie, on peut construire des figures dans le genre de celle représentée ci-contre (fig. 4). On y voit que l'élévation du taux du sucre sanguin est déjà perceptible quelques minutes après l'opération ; quand il atteint 0,25 o/o l'urine commence à réduire nettement la liqueur de Fehling, avec formation de précipité rouge (cependant des traces de sucre sont déjà décelables dans les échantillons d'urine coïncidant avec un taux de 0,2 o/o) ; puis quand l'hyperglycémie approche de 0,3 o/o, la glycosurie devient tout à coup très forte, sa

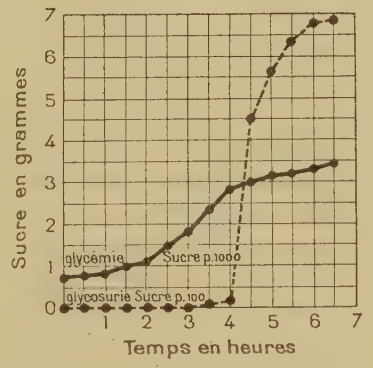


Fig. 4. — Courbes de la glycémie et de la glycosurie dans les premières heures après l'extirpation d'une greffe pancréatique sous-cutanée (Dosages du sucre du sang par la micro-méthode de Bang).

courbe monte presque verticalement à un niveau très élevé. En quelques heures les taux maxima se trouvent atteints.

Dans les cas de diabète léger de la pancréatectomie partielle, l'hyperglycémie est bien moins forte, et parfois on peut observer une glycosurie très nette avec un taux de sucre sanguin dépassant à peine la normale (Hédon), ainsi qu'on l'a observé aussi chez l'homme diabétique (Seegen).

Au cours du diabète, les variations de la glycosurie ne sont pas très étroitement liées à celles de l'hyperglycémie. Il n'y a qu'une proportionnalité grossière entre les deux, parce que le rein intervient constamment par des états variables d'activité sécrétoire. Une élévation très minime du taux du sucre sanguin peut se traduire par une élévation énorme du taux du sucre urinaire; par exemple, dans une expérience de Hédon, chez un chien dépancréaté, après ingestion de féculents, la glycosurie étant de 10 o/o pour une hyperglycémie de 0,37 o/o, la piqûre du bulbe fit monter le taux du sucre urinaire au chiffre extraordinairement élevé de 15 o/o sans que l'hyperglycémie s'élevât au-dessus de 0,39 o/o. D'autre part, dans certaines circonstances, l'excrétion urinaire du sucre est minime, alors que le sucre du sang est très haut. Il doit exister, comme l'a dit Lépine, un « élément rénal » dans le diabète. En tous cas le rein présente un « seuil » variable pour l'élimination du sucre (1).

B. — Etat de la réserve de glycogène.

Le glycogène disparaît très vite du foie, plus lentement des muscles, chez les animaux totalement dépancréatés, comme V. Mering et Minkowski l'ont signalé dès leurs premières recherches. C'est à une glycogénolyse intense et immédiate que se rapporte la rapidité d'apparition des symptômes diabétiques après la pancréatectomie. Au bout de peu de jours le foie est totalement dépouillé de sa réserve de glycogène. Hédon n'en a plus trouvé que des traces dès le 5e jour. L'animal est incapable d'en mettre en dépôt dans ses cellules hépatiques la moindre quantité, même après ingestion d'hydrates de carbone (nous verrons plus loin l'exception du lévulose). L'*azoamylie* est un symptôme cardinal du diabète grave. Par contre, après la pancréatectomie partielle (D. atténué), une certaine proportion de glycogène persiste dans le foie. Ainsi Minkowski a vu chez un porc dans ces conditions, 27 jours après l'apparition de la glycosurie, que le foie contenait encore 1,96 o/o, soit 18 grammes de glycogène, et les muscles 0,231 o/o. De même Hédon trouva une quantité notable de glycogène dans le foie des chiens incomplètement dépancréatés, jusque dans une période avancée de cachexie (3,84 o/o, soit 29 gr. 5 dans un foie de 770 grammes, chez l'un d'eux sacrifié le 23e jour du diabète).

(1) Dans l'intoxication par la phlorizine le rein excrète de grandes quantités de sucre, quoique le taux du sucre sanguin reste normal, ou même s'abaisse au-dessous de la normale. Par administration de phlorizine au chien dépancréaté l'excrétion urinaire du sucre s'accroît dans une forte mesure (Minkowski), alors que l'hyperglycémie disparaît (Hédon). Cette dernière action n'a plus lieu après néphrectomie.

Contrairement à l'appauvrissement du foie et des muscles en glycogène, le sang (Kaufmann), le pus (Minkowski) en renfermeraient davantage que normalement.

C. — Origine du sucre excrété.

Au début du diabète, et aussitôt après la pancréatectomie, une grande partie du sucre excrété a sa source dans la décomposition rapide du glycogène de réserve, mais, dans la suite, le sucre ne peut provenir que des protéiques ou des graisses, ou à la fois de ces deux sortes de substances.

La formation du sucre aux dépens des protéiques se déduisait déjà fort bien des expériences où l'animal était soumis à une diète exclusivement carnée ou au jeûne, de même d'ailleurs que des observations cliniques antérieures (V. Mering, Külz), et c'est par une exagération manifeste que Pflüger (1) a prétendu que ce fait ne fut démontré que par les expériences de Lüthje et les siennes. Lüthje nourrit un chien dépancréaté pendant fort longtemps exclusivement avec de la nutrose (caséine), et Pflüger de même avec de la chair de cabillaud (morue fraîche) qui est pratiquement exempte de glycogène, et ils virent que la quantité de sucre éliminé par l'animal ne pouvait pas être couverte de beaucoup par ses réserves de glycogène, pour si abondantes qu'elles fussent.

Cette origine du sucre se déduit aussi des expériences de Lafon (2) où apparaît une proportionnalité entre la quantité de sucre excrétée et la ration d'albumine. Pour des rations de viande de 500 grammes, 1.000 gr. 1.500 grammes, les quantités de sucre excrétées étaient respectivement 32 grammes, 61 grammes, 92 grammes, croissant par conséquent dans le rapport 1, 2, 3, comme l'apport d'albumine.

L'ingestion de certains acides aminés augmente aussi notablement la glycosurie : asparagine (Nebelthau) glycocolle, alanine (Embden et Salomon).

La fixité relative du rapport D : N est encore un indice de cette formation de sucre aux dépens des protéiques, et de plus nous donne une probabilité sur son rendement. Ce rapport est, comme il a été dit plus haut, de 2,8 en moyenne. Au début du diabète il est plus élevé parceque beaucoup de sucre vient du glycogène, puis il se fixe. Immédiatement après un repas de viande, on le voit aussi s'élever, parce que le sucre est éliminé plus vite que les corps azotés; à la fin de la digestion au contraire il s'abaisse. Mais si l'on prend la moyenne de toutes les excrétions d'une longue période, ce rapport a bien effectivement la valeur que lui a attribuée Minkowski. Nous l'avons maintes fois vérifié, ainsi que Lafon (rapport du sucre à l'urée 1,3 à 1,5, du moins chez le chien totalement dépancréaté). Ce fait

(1) Pflüger. Art. Glycogène. *Dictionnaire de Physiologie.*

(2) Lafon. Recherches expérimentales sur le Diabète et sur la glycogénie. *Th. Doct. Toulouse,* 1906.

suggère l'hypothèse que dans cette forme de diabète et chez le chien, le rendement en sucre de l'albumine est de 42 o/o, comme l'a calculé Lafon.

Cependant cette question de rendement de l'albumine en sucre est encore obscure. Le rapport D : N est bien plus élevé chez l'homme diabétique, ainsi que dans le diabète phlorizinique, et, d'après Falta, l'albumine pourrait fournir 80 o/o de sucre. D'autre part le chien totalement dépancréaté est loin de présenter un diabète d'intensité maxima. Sa glycosurie s'accroît énormément par administration de phlorizine (Minkowski, Hédon), d'adrénaline (Lépine), et avec cette dernière (fig. 5) on observe une forte élévation du rapport D : N, jusqu'à 9,2 (L. Hédon). En outre, elle se trouve aussi très renforcée par la piqûre du bulbe au point diabétique (E. Hédon).

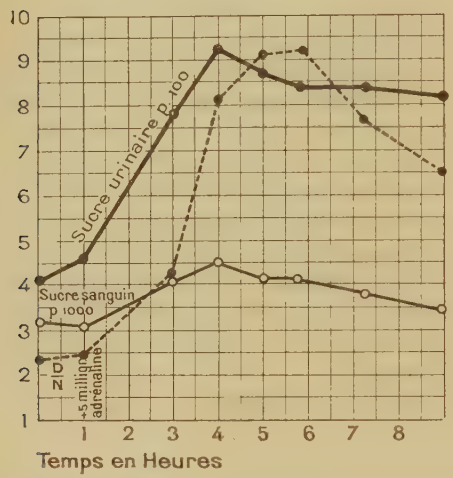


Fig. 5. — Action de l'adrénaline chez un chien totalement dépancréaté en plein diabète. Le 5e jour après l'extirpation de la greffe, injection sous-cutanée de 5 milligrammes d'adrénaline. Courbes montrant le renforcement de l'hyperglycémie et de la glycosurie, et l'ascension du rapport D : N qui ici a atteint 9,22 cinq heures après l'injection.

Malgré les excellentes raisons que nous avons pour admettre que le sucre dans le diabète grave (les hydrates de carbone étant exclus du régime), vient directement de l'albumine, Pflüger a soutenu que, dans l'état actuel de nos connaissances il est plus probable que c'est la graisse qui en est l'origine. Son opinion n'est généralement pas acceptée. Cependant elle n'est à rejeter qu'en raison de son exclusivisme, car la formation de sucre aux dépens de la graisse est un processus possible qui doit se réaliser effectivement dans certaines conditions. La glycérine peut se transformer en sucre : la glycosurie du chien dépancréaté augmente par administration de glycérine (Lüthje). Mais il n'en est pas de même avec les acides gras. Il est vrai que la résorption des graisses chez le chien dépancréaté étant presque nulle, l'expérience n'a guère de signification. Chez l'homme diabétique, la graisse alimentaire ne paraît pas avoir d'action sur la glycosurie : cependant dans certains cas où le rapport D : N s'est élevé au-dessus de la valeur théorique de la formation du sucre aux dépens des protéiques, il semble bien qu'il faille admettre une participation de la graisse dans cette production.

D. — Consommation des hydrates de carbone.

L'utilisation des hydrates de carbone de la nourriture se montre altérée à un degré variable chez le chien dépancréaté, comme chez l'homme diabétique. Dans le diabète léger, après pancréatectomie partielle, la tolérance pour le sucre alimentaire est plus ou moins grande. Elle varie suivant les cas, et à différents moments dans le même cas. Il peut arriver que la glycosurie nulle pour un régime carné, soit déterminée par une ingestion de sucre, et qu'elle continue ensuite, malgré le retour au régime carné, comme si cette ingestion de sucre avait déclenché un diabète imminent (Hédon). Une telle influence d'un régime prolongé d'hydrates de carbone s'est montrée également dans des cas où la glycosurie manquait d'abord totalement, malgré ce régime, pendant une longue période (Thiroloix et Jacob).

Certains sucres sont plus ou moins bien utilisés : en première ligne le fructose. Külz avait déjà signalé que l'homme diabétique assimile le lévulose. Minkowski a confirmé le fait pour le chien dépancréaté, et constaté de plus ce résultat remarquable que dans ces conditions du glycogène se dépose dans le foie. Un chien présentant un diabète très intense et dont le poids était tombé de 17 kilogrammes à 11 kilogrammes le 12e jour après la pancréatectomie, reçut 400 grammes de fructose en trois jours, puis fut sacrifié. Son foie contenait 8,14 o/o de glycogène (46 grammes dans tout le foie), et les muscles 0,81 o/o. Ainsi un sucre lévogyre était capable de reconstituer une réserve importante de glycogène (d'ailleurs à pouvoir rotatoire droit), alors que le dextrose en est incapable.

Le sucre de canne se dédoublant en glycose et lévulose doit être également en partie utilisable (Külz, Minkowski). Rien de surprenant donc qu'une certaine quantité de glycogène ait pu être trouvée dans le foie de chiens dépancréatés ayant reçu du saccharose, comme dans des expériences de Paulesco.

Le lactose (Minkowski, Hédon, Lafon), le galactose (Hédon) sont aussi partiellement consommés.

Des produits dérivés du glycose, comme acides glyconique, saccharique, mucique, glycuronique, sont détruits dans l'organisme de l'animal dépancréaté, comme dans l'état normal (Baumgarten).

E. — Troubles du métabolisme des protéiques et des graisses. L'acidose.

Dans le diabète pancréatique, de même aussi que dans le diabète phlorizinique, l'organisme pratique largement la formation du sucre aux dépens des protéiques et peut être des graisses. Il y a une forte « glyconéogénie » (expression de Cremer pour indiquer que le sucre néoformé vient d'autres matériaux que les hydrates de carbone), et c'est l'activité du foie qui doit être ici en cause. La combustion incomplète des graisses conduit à une

formation en excès de produits acides (corps acétoniques) qui, par leur accumulation amènent un abaissement de la réserve alcaline du sang, un état d'acidose. Ces troubles ne sont peut-être pas tous la conséquence directe du déficit pancréatique ; on peut aussi les interpréter en les subordonnant au défaut d'utilisation des hydrates de carbone. L'altération du métabolisme de la cellule hépatique coïncide en effet avec son appauvrissement en glycogène. L'oxydation des graisses serait liée à celle des hydrates de carbone (terme imagé : « graisses brûlées au feu des hydrates de carbone », mais sans valeur explicative). D'autre part, beaucoup de cliniciens ont remarqué qu'un régime carné surabondant excite le foie à former plus de sucre et conduit à l'acidose. Petren qui a de nouveau attiré l'attention sur ces faits, insiste sur ce que l'acidose grave de l'homme est au mieux combattue par une restriction de l'albumine du régime à un degré aussi faible que possible ; il pense qu'il y a dans le diabète grave un seuil de la transformation de l'azote au-dessus duquel apparaît l'acidose, c'est-à-dire une abondante formation de corps acétoniques, et au-dessous duquel elle manque. Il est donc possible que les corps acétoniques dérivent aussi comme produits résiduels d'un métabolisme accru des protéiques. Toutes ces questions étant encore assez obscures, nous ne leur donnerons pas plus de développements.

F. — Échanges gazeux, consommation d'énergie, métabolisme de base.

L'étude des échanges gazeux apporte quelques renseignements utiles sur le métabolisme intermédiaire dans le diabète. Le quotient respiratoire peut, dans une certaine mesure, nous indiquer la nature des oxydations. D'autre part, la fonte extrêmement rapide des tissus et des réserves chez le diabétique suggère l'idée d'un accroissement des combustions et d'un gaspillage d'énergie.

1° ***Echanges gazeux au point de vue qualitatif. Quotient respiratoire.*** — Théoriquement, on doit s'attendre à un abaissement du quotient respiratoire dans le diabète. L'élimination de quantités importantes de sucre, même dans l'état de jeûne, et le rejet presque intégral des hydrates de carbone alimentaires, dans le diabète grave, privent l'organisme de substances dont le quotient de combustion égal à 1 tend à élever le quotient respiratoire global dans le métabolisme normal.

Magnus Lévy (1) calcule, en adoptant comme quotient de combustion 0,707 pour les graisses et 0,809 pour les protéiques, que le quotient respiratoire du sujet normal, soumis au jeûne hydrocarboné, devrait avoir une valeur de 0,720, pour une proportion respective de 15 o/o d'albumine et 85 o/o de graisse employés à couvrir la dépense totale d'énergie. Mais

(1) Magnus Lévy. Respirationsversuche an Diabetischen Menschen. *Zeitsch. f. Klin. Medizin*, 56, 1905, p. 83.

dans les mêmes conditions, chez le diabétique, ce calcul ne s'applique plus. En effet si le sucre excrété dérive de l'albumine détruite, le « reste de la molécule protéique privé de son chaînon hydrocarboné » (simple expression théorique d'ailleurs), ne doit plus brûler avec le quotient de combustion normal de l'albumine 0,809, mais avec un rapport $CO^2 : O^2$ très inférieur. Si l'on préfère, la formation de sucre aux dépens de la molécule protéique nécessite une consommation importante de O^2 qui ne reparaît pas dans les échanges sous forme de CO^2, puisque le sucre est éliminé au lieu d'être brûlé. L'abaissement du quotient respiratoire sera d'autant plus considérable que le rendement de l'albumine en sucre, et par conséquent le rapport D : N seront plus élevés. Pour un rendement de 60 o/o, correspondant à un rapport D : N de 3,7, le quotient de combustion du « reste d'albumine » tombe à 0,613. Il faut tenir compte également du trouble de l'oxydation des graisses; l'excrétion des corps acétoniques, dont les quotients de combustion sont élevés, conduit encore à un abaissement du quotient respiratoire total.

Chez le diabétique à jeun, ou vivant sur un régime essentiellement composé de protéiques et de graisses, le quotient respiratoire devrait donc être inférieur à 0,7 et osciller entre 0,68 et 0,69. Des valeurs plus basses, jusqu'à 0,65 et même au-dessous ne seraient pas impossibles dans l'hypothèse d'une transformation des graisses en sucre.

En face de ces déductions théoriques que répond l'expérience?

Chez l'homme, atteint de diabète grave, la majorité des auteurs s'accordent pour conclure que le quotient respiratoire à l'état de jeûne ne descend que rarement au-dessous de celui des graisses; la plupart du temps il lui est un peu supérieur. Cependant Magnus Lévy donne comme moyenne de ses expériences le chiffre de 0,697. Mohr a obtenu un quotient respiratoire moyen de 0,719. Dans leurs longues séries, Benedict et Joslin (1) ne trouvèrent jamais de quotients anormalement bas décelant des échanges de matières anormaux, et indiquent une moyenne de 0,73. Cependant des chiffres inférieurs à 0,69, et aussi bas que 0,65 ont été obtenus trop fréquemment par différents auteurs (Nehring et Schmoll, Leimdörfer, Lusk, et plus récemment Wilder, Boothby et Beeler, entre autres), pour qu'on puisse douter de leur réalité. Dans une monographie récente, Joslin (2) les accepte, et lui-même relève parmi les 113 cas de diabète étudiés 9 cas dans lesquels furent trouvés des quotients respiratoires s'échelonnant de 0,69 à 0,65.

Quoi qu'il en soit, et même en ne faisant pas état de ces cas particuliers, le quotient respiratoire du jeûne dans le diabète grave de l'homme est presque toujours inférieur à celui que présente un sujet sain dans les mêmes conditions (0,73 au lieu de 0,77 dans les séries de Benedict et Joslin).

(1) Benedict et Joslin. Metabolism in Diabetes mellitus, et A. Study of metabolism in Severe diabetes. *Carnegie Inst. Washington Public*, n° 136, 1910 et n° 176, 1912.

(2) Elliot P. Joslin, Diabetic metabolism with high and low diets. *Carnegie Inst. Washington Public*, n° 323, 1923.

En état de digestion, on sait que, contrairement à ce qui se passe chez l'individu sain, on ne constate pas d'élévation ou seulement une faible élévation du quotient respiratoire après ingestion d'une nourriture hydrocarbonée (Hanriot, Nehring et Schmoll). Il faut mentionner aussi qu'après ingestion de viande, Rolly a vu le quotient respiratoire s'abaisser notablement au-dessous de 0,7 et jusqu'à 0,68, au début de la digestion, et ne se relever qu'après quatre heures, phénomène que l'on observe aussi chez le chien dépancréaté (v. plus loin).

Les résultats expérimentaux qui peuvent présenter une certaine complexité dans le diabète humain où le déficit absolu de l'hormone pancréatique n'est peut-être que rarement réalisé, devraient, semble-t-il, apparaître avec plus de simplicité dans le diabète pancréatique expérimental.

Chez le chien totalement dépancréaté, l'abaissement du quotient respiratoire a été observé par Lafon, et de même par Falta, Grote et Staehlin, et par Mohr. Dans une expérience de Lafon, un chien qui à l'état normal présentait un quotient respiratoire de 0,758, donnait après pancréatectomie, dans les quatre premiers jours du diabète, des valeurs de 0,745 — 0,727 — 0,710 — 0,731. Moorhouse, Patterson et Stephenson (1) ont constaté également la chute du Q. R. et ont donné des courbes qui montrent son rapide abaissement jusqu'à des valeurs égales ou légèrement inférieures au quotient de combustion des graisses (0,68 dans certains cas) et son relèvement dans les jours qui suivent. Ce fait est constant et peut être considéré comme établi.

En effet, L. Hédon (2), reprenant ces recherches sur des chiens dépancréatés en deux temps, chez lesquels le diabète était déclenché à l'état de pureté par extirpation d'un greffon pancréatique sous-cutané, a pu obtenir des courbes de l'évolution du quotient respiratoire depuis le premier jour du diabète jusqu'à la période la plus avancée de la cachexie prémortelle. Les résultats de ses expériences d'échanges gazeux ont été obtenus par une technique dérivée de celle de Haldane, dont la précision fut prouvée par des vérifications et par la régularité des valeurs du quotient respiratoire trouvées au cours de plusieurs centaines d'épreuves de longue durée (6 heures en moyenne). Chez dix chiens étudiés comparativement à l'état normal, puis dépancréatés avec greffe, non glycosuriques, et enfin totalement dépancréatés et glycosuriques, tantôt à jeun, tantôt à l'état de digestion, des phénomènes identiques furent observés.

Comme l'expriment graphiquement les courbes ci-jointes (fig. 6), le quotient respiratoire du chien diabétique à jeun descend rapidement dans une première phase qui dure en général 3 à 4 jours, et tombe au voisinage du quotient respiratoire des graisses, sans lui devenir cependant inférieur. Il remonte ensuite régulièrement et lentement vers le niveau moyen du quo-

(1) Moorhouse, Patterson et Stephenson. A study of the metabolism in experimental diabetes. *Biochem. Journ.*, 1915, IX, p. 171-214.

(2) L. Hédon Les échanges gazeux et la dépense d'énergie dans le diabète. *Th. Doct. Montpellier*, 1921. On trouvera dans ce travail une bibliographie de la question.

tient respiratoire de l'animal normal (0,757), qu'il peut égaler aux environs du 10e-20e jour de la maladie. Enfin, phénomène qui n'avait pas encore été observé, l'avant-veille et surtout la veille de la mort, il s'élève brusquement au-dessus de 0,8 (et jusqu'à 0,866 dans un cas), parallèlement à la disparition du sucre urinaire et à la chute de l'hyperglycémie (1).

Cependant, dans des expériences sur des chiens totalement dépancréatés traités par l'insuline, signalées par Macleod (2), la suppression de l'insuline a provoqué une chute du Q. R. plus prononcée (0,66 et même 0,64 dans un cas), sans relèvement consécutif. Il est probable que cet

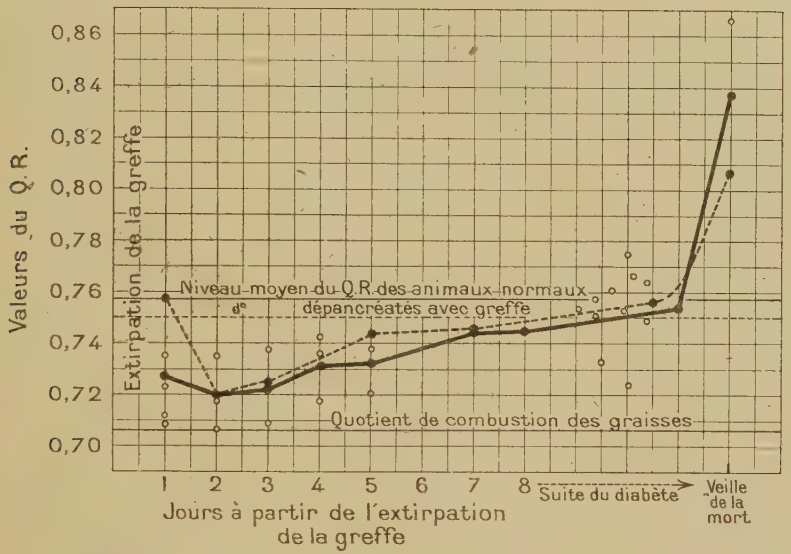


Fig. 6. — Evolution du quotient respiratoire de jeûne chez le chien totalement dépancréaté. Trait plein : Courbe obtenue en faisant la moyenne des quotients de 7 animaux. Trait interrompu : Courbe obtenue dans un cas typique. Les points indiquent les résultats de chacune des expériences qui ont servi à construire la courbe moyenne.

abaissement au dessous du quotient de combustion des graisses est causé par un état d'acidose. L. Hédon mesurant le Q. R. d'un chien totalement dépancréaté traité depuis plus d'un an par l'insuline, dans une période où l'insuline fut supprimée, a constaté aussi une chute plus considérable (jusqu'à 0,688) que dans le cas d'une extirpation de greffe. Or, cet abaissement était parallèle au développement d'un état d'acidose grave avec coma diabétique et réduction de la réserve alcaline à 11 0/0 (voir plus loin). Les valeurs basses trouvées par Macleod et collab. sont causées sans doute par le même facteur. Chez le chien dépancréaté en

(1) L. Hédon. Quotient respiratoire et métabolisme de base dans le diabète pancr. expérimental. *Arch. internat. de Physiol.* 1926, p. 254-303. — (2) Macleod. Carbohydrate metabolism and insulin. *Monographs on Physiology*, 1926, p. 124.

un seul temps, il se produit peut-être aussi au début un état d'acidose d'autant plus intense que l'animal est pourvu de réserves plus abondantes, et cela peut expliquer les Q. R. de 0,68 observés par Moorhouse et collab. Chez le chien dépancréaté en deux temps, les réserves ont déjà été entamées au moment où la greffe est extirpée et le quotient ne s'abaisse pas autant.

Des expériences instituées chez le chien totalement dépancréaté en état de digestion ont aussi donné des indications intéressantes. Weintraud et Lawes ont constaté après ingestion de lévulose une hausse du quotient respiratoire de même ordre que chez l'animal normal, mais n'ont trouvé aucune action du glycose. Lafon a confirmé ces faits et noté aussi une action du saccharose. L. Hédon, après ingestion d'hydrates de carbone, sous forme de pain, a constaté chez deux chiens, dont la dépancréatation totale fut vérifiée à l'autopsie, une élévation du quotient respiratoire de 0,72 à 0,79 et de 0,73 à 0,81, donc un accroissement manifeste quoique très inférieur à celui qui se serait produit chez un animal normal.

Sous l'influence d'un repas de viande, Mohr a observé le premier une chute considérable du quotient respiratoire pendant les premières heures, jusqu'à 0,63 et même 0,53 dans un cas, et il attribue ce fait à la séparation du sucre d'avec la molécule protéique qui doit se produire dès le début. Dans la suite le quotient remontait largement au-dessus de celui des graisses. L. Hédon a confirmé cette observation, mais pour une chute du quotient respiratoire jusqu'à 0,697 seulement, suivi du retour à 0,76 dans la deuxième période de la digestion. Il a vu en outre, après repas de viande, au lieu d'un abaissement, une élévation brusque du quotient respiratoire se produire, tout comme à l'état de jeûne, chez les animaux arrivés à la période cachectique terminale. La veille de leur mort, les chiens en digestion de viande présentaient, pendant les six premières heures, des quotients respiratoires de 0,878 — 0,837 — 0,823, et le phénomène coïncidait toujours avec la disparition presque totale ou même totale de la glycosurie.

Quelles déductions tirer de tous ces faits? L'abaissement du quotient respiratoire chez le diabétique est-il la preuve de l'impuissance de l'organisme à brûler le glycose en l'absence de la sécrétion interne du pancréas? Et cette impuissance est-elle totale ou relative? Chez l'homme, Grafe et Wolff, constatant chez un diabétique grave la coïncidence de quotients respiratoires relativement élevés (0,743 — 0,754), avec des rapports D : N également très hauts indiquant une formation maxima de sucre aux dépens de l'albumine, qui aurait dû conduire à un fort abaissement du quotient, croient que, même dans les cas de diabète les plus sévères, une certaine capacité de brûler le glycose serait conservée. Mais peut-on savoir si chez un malade la sécrétion interne du pancréas est totalement supprimée?

Verzar et Féjer déduisent de leurs expériences sur chiens dépancréatés, curarisés et placés dans un thermostat, qu'il persiste une certaine quantité d'hormone en circulation pendant quelques jours après l'extirpation du pancréas, ainsi que semble le montrer l'élévation du quotient respiratoire

sous l'influence d'une injection de glycose, qui peut se montrer jusqu'au quatrième jour, mais disparaît après.

C'est cependant lors de cette première période du diabète expérimental que, dans les expériences de Lafon, de Moorhouse et collaborateurs, comme dans celles de L. Hédon, le quotient respiratoire obtenu était égal ou inférieur au quotient respiratoire théorique calculé en tenant compte de l'élimination du sucre. A une période plus avancée par contre, le Q. R. remonte et tend à reprendre la valeur normale. Moorhouse et collaborateurs ont cru que ce relèvement du quotient n'était qu'apparent et qu'il était dû à des troubles circulatoires ou à des changements dans la réaction du sang, car il existait seulement dans les derniers jours de la vie de leurs animaux, qui tous, sauf un seul opéré en deux temps, ne survécurent que peu de temps à la pancréatectomie. Mais une telle explication est insuffisante dans le cas où ces quotients relativement élevés persistent pendant plusieurs jours et à une période où l'animal est encore relativement en bon état général. Ils reconnaissent en partie pour cause le fait que le rendement de l'albumine en sucre est moins élevé à ce stade de la maladie, et que la part de la dépense d'énergie totale couverte par les protéiques catabolisés devient plus grande. Toutefois, dans certains cas, ce facteur est insuffisant pour rendre compte de l'élévation du Q. R. L. Hédon, dans une de ses expériences les plus typiques sur un chien totalement dépancréaté dont les échanges gazeux furent étudiés fréquemment à l'état de jeûne, trouva du 10e au 18e jour du diabète, un quotient respiratoire moyen de 0,76, avec de très faibles écarts (0,748 — 0,775). Si l'on admet que l'O^2 consommé servait uniquement à l'oxydation des protéiques et des graisses, et si l'on fait dériver tout le sucre éliminé de l'albumine, on peut calculer, d'après l'élimination azotée, que le quotient respiratoire aurait dû prendre une valeur théorique de 0,72 à 0,73, en supposant même une combustion normale des graisses sans excrétion de corps acétoniques. L'écart peut-il être dû à la combustion d'une certaine quantité de glycose? D'après le calcul théorique, celle-ci aurait dû être dans certaines expériences, de 1 à 2 grammes en sept heures, c'est-à-dire voisine de celle que l'on peut supposer qu'un animal normal à jeun puiserait dans ses réserves hydrocarbonées dans le même temps!

Mais la légitimité d'une telle déduction est bien douteuse. Si l'on attribue la chute initiale du quotient respiratoire à une impuissance glycolytique totale ou relative, comment admettre une récupération du pouvoir d'oxyder le glycose dans les jours qui suivent? Il semble plus logique de considérer le retour du quotient respiratoire à une valeur voisine de la normale vers le 10e-15e jour du diabète, comme relevant déjà d'une cause analogue à celle qui provoque la brusque ascension du quotient pendant la période cachectique terminale.

Ce dernier phénomène, que Joslin a aussi observé chez l'homme, et le plus souvent chez des malades *in extremis*, sans acidose, dont le poids était tombé à la moitié de la normale, est d'une interprétation très difficile. Il ne paraît pas explicable par un accroissement de l'acidose qui provo-

querait une chasse de CO^2; car L. Hédon et Cristol ont vu que la réserve alcaline du sang d'abord diminuée avait tendance à revenir vers la normale pendant cette période. D'ailleurs c'est plutôt par une diminution de la consommation de O^2 que par une augmentation du CO^2 exhalé que le quotient respiratoire s'élève. Faut-il invoquer, comme le fait Joslin, à titre de simple hypothèse d'ailleurs, une transformation d'hydrates de carbone en graisse, qui se produirait au moment où l'organisme appauvri n'aurait plus de réserve de graisse disponible? Ou enfin pourrait-on admettre que les processus qui ont tendance à abaisser le quotient respiratoire, dans le cours du diabète, cessent à cette période terminale, laissant apparaître alors un quotient élevé, masqué auparavant, et qui serait l'indice que le diabétique n'a pas perdu la faculté de brûler le sucre?

Toutes ces suppositions montrent la complexité des éléments qui entrent en ligne de compte dans l'établissement de la valeur globale du quotient respiratoire chez le diabétique. Et il serait en réalité bien imprudent de tirer des conclusions formelles sur la nature du trouble du métabolisme en se basant uniquement sur les altérations qualitatives des échanges gazeux. Comme l'a dit Pflüger, les quotients respiratoires très bas sont seulement l'indice que des corps riches en O^2 se sont formés aux dépens de corps pauvres en O^2, mais ne nous apprennent rien sur leur nature et leur origine. Et notre conclusion pour les divers faits qui viennent d'être passés en revue, sera donc que le calcul des différents principes immédiats brûlés par le diabétique, d'après ses échanges gazeux et son élimination urinaire, ne doit être accepté qu'avec une extrême réserve.

2° ***Echanges gazeux au point de vue quantitatif. Dépense d'énergie.*** — L'amaigrissement rapide qui se montre dans certains cas de diabète grave de l'homme et surtout dans le diabète pancréatique expérimental, malgré la ration alimentaire la plus copieuse, a depuis longtemps donné l'idée de chercher s'il n'y aurait pas, dans cette maladie, outre la perte représentée par le sucre éliminé, une dépense d'énergie plus grande qu'à l'état normal, se traduisant par un accroissement des combustions respiratoires.

C'est surtout par calorimétrie indirecte basée sur les échanges gazeux pulmonaires que cette recherche a été faite, et une question préjudicielle se pose : étant donnée l'incertitude dans laquelle nous sommes sur la valeur du quotient respiratoire comme témoin de la nature des oxydations, le calcul de la dépense d'énergie peut-il être fait avec précision d'après les quantités de CO^2 exhalé et de O^2 consommé?

En dehors des raisons qui nous permettent de penser que la dépense d'énergie peut être évaluée avec une exactitude relative d'après les échanges gazeux chez le diabétique, si l'on tient compte de l'azote et du sucre urinaires, nous possédons, en faveur de ce mode de calcul, un argument de valeur. En effet, Benedict et Joslin (*loc. cit.*) ont étudié comparativement leurs malades dans deux calorimètres formant chambres respiratoires, du modèle de celui d'Atwater, et avec un appareil exclusivement respiratoire.

Or, les résultats fournis par la calorimétrie directe et la calorimétrie indirecte furent d'une concordance telle que dans la suite de leurs recherches ces auteurs se contentèrent d'étudier leurs diabétiques avec l'appareil respiratoire seul. Et l'on peut admettre qu'une erreur de l'ordre de 10 o/o dans l'évaluation des calories produites n'est pratiquement jamais à redouter.

Mais pour comparer légitimement la dépense d'énergie du diabétique à celle de l'individu normal, d'autres difficultés surgissent. A moins de mesurer en totalité les échanges au moyen de chambres respiratoires, pendant des périodes de 24 heures ou plus, il est nécessaire de placer le malade et le sujet sain servant de témoin dans des conditions identiques, et cela d'autant plus rigoureusement que la durée des expériences sera plus courte. Les mouvements, l'alimentation, la température extérieure ont de telles répercussions sur les combustions respiratoires que les épreuves d'échanges gazeux où ces facteurs d'accroissement ne sont pas abaissés à leur minimum, n'ont aucune signification, et seules peuvent comporter une conclusion valable celles où le sujet est à jeun depuis plus de 12 heures, au repos musculaire complet, et placé à une température neutre, c'est-à-dire dans les conditions de la « dépense de fond », ou du « métabolisme de base ». La nécessité de réaliser ces conditions, qui seules permettent d'abaisser la perte d'énergie à un niveau fixe et d'obtenir une base de comparaison rigoureuse, dédouble en réalité le problème, car nous le verrons, une modification du métabolisme de base n'entraîne pas forcément un changement important dans la dépense globale de longues périodes.

Enfin la comparaison des échanges entre diabétique et normal est encore rendue plus délicate par un autre facteur : l'amaigrissement. Le diabétique grave ayant subi une perte de poids plus ou moins considérable, sa dépense d'énergie doit-elle être rapportée au kilogramme corporel, au poids théorique qu'il devrait avoir d'après sa taille, ou au mètre carré de surface cutanée? Ces différents modes d'évaluation conduisent à des conclusions radicalement opposées, et nous aurons à discuter plus loin la valeur de chacun d'eux.

Bien que l'étude des échanges gazeux au point de vue quantitatif et de la dépense d'énergie ait été entreprise dans le diabète de l'homme longtemps avant d'avoir été abordée dans le diabète expérimental, c'est cependant par l'exposé des résultats obtenus chez le chien dépancréaté que nous débuterons. Les difficultés de comparaison sont en effet évitées en partie dans ce dernier cas, puisque les échanges peuvent être mesurés chez le même animal d'abord normal, puis diabétique, et que l'on n'a pas besoin d'avoir recours, comme dans le diabète de l'homme, à des individus sains pris comme types, pour avoir un terme de comparaison.

Lafon (*loc. cit.*) qui le premier a fait une étude des échanges gazeux à l'état de jeûne chez des chiens normaux et dépancréatés (pancréatectomie en un seul temps), conclut que les combustions respiratoires ne sont pas diminuées, mais plutôt exagérées dans le diabète. L'examen de ses résultats

indique en effet un accroissement de la consommation de O^2 par kilogramme et par heure de 10 à 20 o/o. Mais la température de l'enceinte dans laquelle était placé l'animal n'a pas été prise en considération, ce qui enlève beaucoup de signification à ce résultat.

Falta, Grote et Staehelin, sur deux chiens dépancréatés en un seul temps ont constaté un accroissement de la dépense d'énergie de 40 o/o environ dans un cas, et jusqu'à 88 o/o dans l'autre. Mais ils font remarquer eux-mêmes que leurs animaux présentaient de la suppuration et de la fièvre.

Mohr, qui prend soin de mentionner que les chiens dépancréatés dont il se servit ne présentaient ni fièvre, ni processus septiques, arrive aussi à la conclusion que le diabète pancréatique expérimental amène un accroissement de la consommation de O^2 de 17 à 18 o/o, et de la dépense d'énergie de 14 à 17 o/o. Il est cependant permis de douter de la valeur de ces résultats; car les chiens de Mohr étaient dépancréatés en un seul temps, et leur bonne guérison opératoire pouvait être due à une dépancréatation incomplète, comme le laisse supposer en outre l'absence de glycosurie à l'état de jeûne de certains de ces animaux.

Moorhouse, Patterson et Stephenson ont trouvé chez leurs chiens totalement dépancréatés un accroissement de la consommation d'O^2 de 15 à 20 o/o, et chez un de leurs animaux porteur d'une greffe sous-cutanée de pancréas d'un volume insuffisant pour maîtriser complètement le diabète, une augmentation de 9 o/o seulement.

Malgré la concordance relative des données ci-dessus, l'accroissement des combustions et de la dépense d'énergie dans le diabète expérimental du chien ne pouvait nullement être considéré comme prouvé. Toutes ces expériences sont passibles de la même objection grave : les animaux dépancréatés en un seul temps opératoire ne peuvent servir à démontrer une augmentation des échanges par rapport à la normale. La fréquence des complications septiques observées chez eux, et même simplement les frais de la cicatrisation abdominale et le traumatisme opératoire, interviennent pour fausser les résultats.

Les expériences de L. Hédon, faites dans les conditions indiquées plus haut, échappent à ces critiques. D'autre part la technique employée permettant de doser intégralement tout le CO^2 exhalé et le O^2 consommé au cours de périodes d'une durée moyenne de 6 heures, excluait toute cause d'erreur tenant à l'appareillage.

Dans une première série (1) de recherches, les échanges gazeux et la dépense d'énergie furent trouvés accrus de 30 o/o après dépancréatation chez trois animaux, mais chez deux autres aucune différence d'avec la normale ne put être décelée. La raison de cette antinomie fut trouvée par la suite. Etudiant systématiquement les échanges gazeux et la dépense d'énergie des chiens normaux, L. Hédon (2) constata que des écarts de

(1) L. Hédon. *Th. Doct.* (*loc. cit.*).

(2) L. Hédon. Les échanges gazeux et la dépense d'énergie minima du chien normal. *Arch. Internat. de Physiol.*, t. XXI, 1, 1923.

température extérieure de 2° à 3° C. seulement autour de la température exactement neutre, suffisaient à porter la dépense d'énergie notablement au-dessus du niveau du métabolisme de base. La contradiction des premiers résultats obtenus par l'auteur chez les chiens dépancréatés s'expliquait dès lors entièrement. Chez les deux chiens qui ne présentaient pas d'augmentation de leurs combustions à l'état de diabète, la dépense d'énergie avait été surestimée fortement à l'état normal, et évaluée à 3 calories par kilogramme-heure, alors que pour des chiens de cette taille (5 à 6 kilogr.), le métabolisme de base est toujours inférieur à 2 cal. 5, par kilogramme-heure, quand il est mesuré avec exactitude.

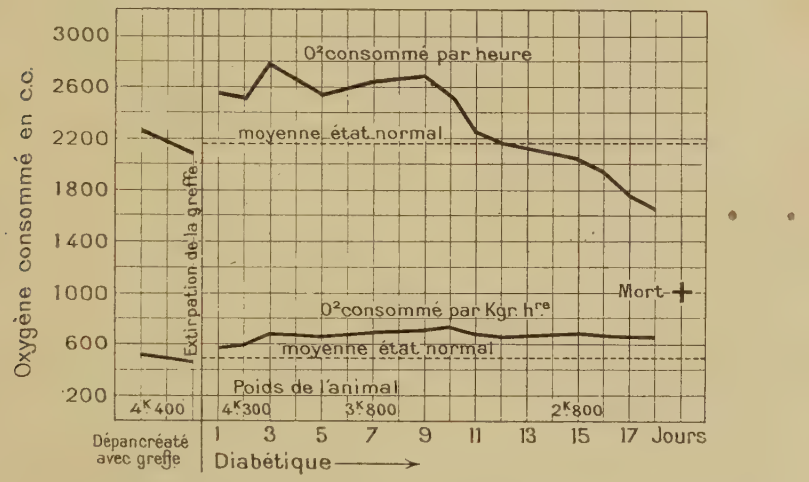


Fig. 7. — Evolution de la consommation d'oxygène chez le chien totalement dépancréaté. Courbe supérieure : consommation en valeur absolue. Courbe inférieure : Consommation rapportée au kilogramme corporel.

Des expériences ultérieures (1) ont confirmé cette interprétation. Le métabolisme de base est accru dans le diabète pancréatique expérimental du chien d'environ 30 o/o. La courbe ci-jointe (fig. 7) exprime graphiquement le phénomène et montre l'évolution de la consommation d'oxygène en grandeur absolue et rapportée au kilogramme corporel, dans un cas typique où furent recueillies de nombreuses données numériques pour l'état de jeûne depuis le début du diabète jusqu'à la mort.

Le traumatisme opératoire ne peut être invoqué pour expliquer cette élévation des échanges, car dans la plupart des cas la dépense reste nor-

(1) L. Hédon. Les échanges gazeux et la dépense d'énergie sont-ils augmentés dans le diabète pancréatique expérimental? *Bull. Soc. Sc. médic. et biol. de Montpellier*, 1923. La dépense de fond dans le Diabète pancréatique expérimental d'après les échanges gazeux. Action de l'insuline sur cette dépense. *C. R. Acad. des Sc.*, 2 janvier 1924.

male après le premier temps de la dépancréatation qui comporte une extirpation totale, sauf celle du *processus uncinatus* transplanté sous la peau du ventre, et l'accroissement se montre dès que ce dernier fragment de glande est enlevé. L'émaciation non plus n'est pas en cause, car la veille de l'extirpation de la greffe, malgré un certain degré d'amaigrissement, la dépense est encore normale; et dès l'ablation du dernier reste de pancréas, à un moment où le poids de l'animal n'a pas encore sensiblement varié, la dépense s'élève brusquement, non seulement si on la rapporte au kilogramme corporel, mais aussi en valeur absolue, comme en témoignent les chiffres suivants :

N° DU CHIEN	CONSOMMATION DE O^2 PAR HEURE EN LITRES		*Augmentation o/o*
	Aussitôt avant l'extirpation de la greffe	*Aussitôt après l'extirpation de la greffe*	
VI	2.114	2.545	17
VIII	2.495	3.191	28
X	2.587	3.184	25
XI	1.798	2.112	15

Enfin les troubles digestifs dus à l'absence du suc pancréatique ne jouent non plus aucun rôle, car ils existent à peu près au même degré chez le dépancréaté avec greffe et chez le totalement dépancréaté. De plus les expériences dont il s'agit étaient faites à l'état de jeûne.

Ces preuves déjà convaincantes sont d'ailleurs encore renforcées par les expériences faites sur le chien totalement dépancréaté depuis plusieurs mois et traité par l'insuline (v. p. 64). Sur un tel animal, chez lequel toute répercussion opératoire est absente, et le poids revenu à la normale sous l'action d'un régime approprié, la suppression de l'insuline provoque un accroissement de la dépense exactement superposable à celui qui a été constaté dans les expériences précédentes.

L'élévation du métabolisme de base dans le diabète pancréatique expérimental est donc due exclusivement aux troubles de la nutrition provoqués par le déficit de la sécrétion interne du pancréas.

Mais un problème d'une solution plus délicate se pose. Cet accroissement des combustions qui éclate aussitôt que la privation de sécrétion interne se fait sentir, n'est-il pas un phénomène de début, dû à la débâcle des réserves qui se produit brusquement chez un animal en pleine santé? L'expérience permet encore d'écarter cette hypothèse et d'affirmer que le métabolisme de base reste accru jusqu'à la période cachectique terminale. Si la production de CO^2 et la consommation de O^2 diminuent à la vérité de plus en plus en valeur absolue par unité de temps, au fur et à mesure que l'animal s'amaigrit, cela n'indique en aucune façon que la vitesse des oxydations se ralentit, car la perte de poids, quand elle atteint 30 et 40 o/o,

porte non seulement sur les graisses de réserve, mais aussi sur les masses musculaires, et elle explique entièrement cette diminution. Un chien normal amaigri par un long jeûne, présente lui aussi une dépense d'énergie amoindrie en valeur absolue. Cela signifie-t-il que la masse protoplasmique active de son organisme travaille à moins de frais, ou bien qu'elle a diminué dans la même proportion que l'intensité des oxydations?

Ce qui est certain, c'est que les échanges gazeux du chien diabétique restent supérieurs, pendant toute la durée de sa maladie, à ceux d'un chien normal amené par un jeûne prolongé à un poids identique.

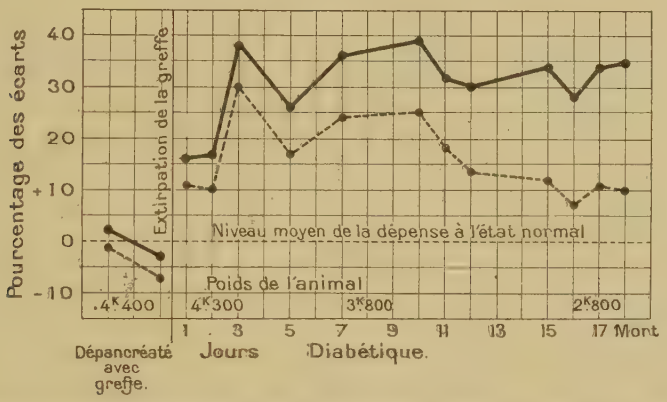


Fig. 8. — Evolution de la dépense d'énergie chez le chien totalement dépancréaté. Différence des résultats obtenus suivant que la dépense est rapportée au kilogramme corporel, trait plein, ou au mètre carré de surface cutanée, trait interrompu. Les courbes expriment le pourcentage des écarts d'avec la dépense normale; cette dernière est de 2,36 calories par kilogramme-heure et de 35,9 calories par mètre carré-heure en moyenne.

Dans ces conditions n'est-il pas légitime d'évaluer le métabolisme de base en calories par heure et kilogramme corporel? Par ce mode de calcul on constate que la dépense d'énergie d'un chien normal progressivement amaigri reste constante, et que celle d'un chien diabétique le reste également, mais en se tenant à un niveau supérieur à celui du premier d'environ 30 o/o en moyenne.

En serait-il de même si les échanges étaient rapportés non plus à l'unité de poids, mais au mètre carré de surface corporelle? La méthode d'évaluation de l'intensité des oxydations connue sous le nom de « métabolisme basal », et préconisée surtout par l'Ecole américaine, exprime systématiquement les résultats obtenus en calories par heure et mètre carré de surface. N'y a-t-il pas là une cause d'erreur dans l'appréciation du métabolisme dans le diabète?

En calculant comparativement la dépense d'énergie par kilogramme-heure et par mètre carré-heure chez un chien diabétique, on obtient deux courbes (fig. 8). Celle qui exprime le pourcentage d'écart d'avec la normale quand la dépense est rapportée au kilogramme corporel, reste au

même niveau pendant toute la durée du diabète, montrant un accroissement des échanges persistant d'environ 30 o/o. L'autre qui indique le même écart quand la dépense est rapportée au mètre carré de surface, s'éloigne de plus en plus de la précédente à mesure que l'animal maigrit. Vers la fin elle ne traduit plus qu'une augmentation de 10 o/o.

La discordance des résultats serait encore plus frappante si la surface de l'animal était évaluée correctement, ce qui n'est certainement pas le cas. En adoptant pour calculer cette surface, la formule de Meeh, avec le coefficient 11,2, on obtient peut-être un résultat conforme à la réalité pour l'animal normal non amaigri. Mais pour un chien cachectique, cette formule doit conduire à sous-estimer considérablement la surface réelle, car la peau tendue sur les saillies osseuses ne suit que très imparfaitement la fonte des tissus. Seule peut conduire, en pareil cas, à une évaluation correcte, une formule dans laquelle la taille entre comme facteur. A notre avis, rapporter la dépense d'énergie d'un diabétique amaigri à sa surface corporelle, conduit donc à une interprétation erronée des résultats, et cela d'autant plus que l'amaigrissement est plus considérable et l'évaluation de la surface plus précise.

Cette manière de voir atténue beaucoup les contradictions des différents auteurs qui ont étudié l'intensité des échanges dans le diabète de l'homme. Magnus Lévy (*loc. cit.*) croit pouvoir conclure de ses expériences que la dépense d'énergie est accrue, mais fait cependant quelques réserves sur ce point, en raison de la difficulté du choix d'un individu sain de comparaison. Mohr, Rolly, Grafe et Wolf ont aussi constaté un accroissement.

Ce sont surtout les expériences de Benedict et Joslin (*loc. cit.*) qui méritent une discussion approfondie. Dans leurs premières recherches, le régime des malades était essentiellement composé de protéiques et de graisses. Calculée par kilogramme et par heure la dépense d'énergie fut trouvée de 15 o/o environ supérieure à celle d'individus normaux de même taille et poids. Benedict et Joslin en conclurent formellement que dans le *diabète grave* les échanges sont accrus et qu'ils le paraîtraient davantage encore si les individus normaux observaient une immobilité aussi absolue que les diabétiques.

Mais cette conclusion fut attaquée, en particulier par Allen et Du Bois, pour qui l'augmentation était seulement apparente et due à une sélection erronée des individus de comparaison. Par la suite, les malades furent soumis à un régime de jeûne ou d'hyponutrition comportant des hydrates de carbone. La conséquence de ce régime fut une amélioration nette des malades et une chute considérable de la dépense d'énergie au-dessous de la normale. Joslin discute pour savoir si, dans ces conditions, les échanges du diabétique sont essentiellement différents de la normale, et si l'influence du régime — suralimentation d'une part, hypo-alimentation de l'autre ne suffirait pas à expliquer les phénomènes.

Plus récemment encore Boothby et Sandiford (1), citant des expériences

(1) Boothby et Sandiford. Basal Metabolism. *Physiological Rewiews*, janv. 1924.

de Wilder, Boothby et Beeler, signalent que dans 12 cas de diabète non compliqués, sans émaciation, le métabolisme était de 10 0/0 au-dessous de celui des « standards » normaux, et au-dessus pour deux autres; et ils ajoutent que « les malades dont le poids était tombé de 20 0/0 au-dessous des standards, et ayant des diabètes non compliqués, eurent, avec seulement une exception, une diminution de leur métabolisme basal de — 11 à — 32 0/0, le degré d'abaissement étant peut-être grossièrement proportionnel au degré de perte de poids au-dessous du standard ».

C. Holten (1) dans une excellente revue critique de la question fait remarquer que les malades soumis à un régime d'hyponutrition ne peuvent être légitimement comparés à des individus sains de mêmes taille et poids ne subissant pas une semblable restriction alimentaire; et, de ses propres expériences, il résulte que, dans le diabète grave de l'homme, le métabolisme basal est accru d'au moins 10 0/0.

Les conclusions des divers auteurs sont donc différentes suivant la façon dont le métabolisme est comparé entre normaux et diabétiques. Une plus longue discussion sur ce sujet nous entraînerait trop loin, et nous conclurons que, selon toute vraisemblance, l'intensité des combustions est accrue chez l'homme atteint de diabète grave et non soumis à un régime diététique qui l'améliore, aussi bien que dans le diabète expérimental du chien (2).

Quelle peut être à présent la cause de l'élévation des échanges ? Benedict et Joslin constatant qu'elle coïncide souvent chez l'homme diabétique avec une excrétion accrue de corps acétoniques, et qu'elle se montre aussi chez l'individu sain soumis au jeûne hydrocarboné, ont cru pouvoir conclure qu'elle était causée par l'acidose. Mais Wilder, Boothby et Beeler ont vu le métabolisme basal et le quotient D : N s'élever 12 à 24 heures en avance sur l'acidose, et ils considèrent celle-ci non comme une cause, mais comme une conséquence.

La majorité des auteurs s'accordent pour attribuer l'accroissement du métabolisme de base du diabétique à l'augmentation de la désintégration protéique.

S'il en est ainsi, et que les calories supplémentaires reconnaissent comme origine une action dynamique des albumines endogènes détruites, ces calories, qui sont gaspillées en pure perte, dans les conditions du métabolisme de base, doivent être utilisables pour le chauffage de l'organisme, quand celui-ci a à lutter contre le froid. C'est ce que vérifie l'expérience. L. Hédon (3) comparant les échanges de chiens normaux et diabétiques à différentes températures, constate que la différence est maxima au point de neutralité thermique ; elle s'atténue pour des températures plus basses ; disparaît quand la *marge de la thermogénèse* devient suffisante pour contenir le surcroît de calories causé par le trouble du métabolisme.

(1) C. Holten. The respiratory metabolism in diabetics and the influence of insulin upon it. *Dissert. inaug.* Copenhague 1925. — (2) L. Hédon. Que devient le métabolisme basal dans le diabète? *Paris médical*, 7 mai 1927. — (3) L. Hédon. La dépense d'énergie du chien diabétique, en fonction de la température extérieure. *C. R. Soc. Biol.*, juillet 1925.

On peut apporter en outre un autre argument en faveur de l'hypothèse d'une action dynamique des protéines catabolisées. Certains chiens dépancréatés encore porteurs de leur greffe, et non glycosuriques, maigrissent cependant avec une grande rapidité, malgré la polyphagie. Leur métabolisme de base est déjà accru fortement. Or, chez eux, l'excrétion azotée est double et parfois triple de la normale.

Il est toutefois douteux que l'action dynamique des protéiques en excès désintégrés par le diabétique, suffise à expliquer en entier l'accroissement des échanges, et il faut faire intervenir aussi sans doute une action dynamique des graisses de réserve. Peut-être même, comme le font remarquer Boothby et collaborateurs, doit-on admettre, suivant les suggestions de Krogh et Lindhardt, que les graisses se transformant en substances de l'ordre des hydrates de carbone, déterminent un accroissement de la dépense.

En définitive, si les échanges gazeux et la dépense d'énergie sont accrus chez le diabétique dans les conditions du métabolisme de base, cela signifie seulement que chez lui certaines réactions intermédiaires encore inconnues s'accompagnent d'une production de chaleur qui est inutilisable par l'organisme, quand il n'a pas à lutter contre le froid. Mais, dans les conditions ordinaires de la vie, ce surcroît de chaleur n'est généralement pas perdu; et ainsi s'expliquent les nombreuses constatations cliniques qui montrent que le besoin d'énergie global du diabétique n'est pas plus considérable que celui de l'individu normal.

III. — DÉMONSTRATION DE LA SÉCRÉTION INTERNE DU PANCRÉAS. L'INSULINE, SON ACTION

Tous les troubles qui viennent d'être décrits proviennent d'un déficit de sécrétion interne du pancréas. La démonstration de cette sécrétion interne repose sur diverses expériences faites antérieurement à la préparation de l'insuline et sur certaines constatations anatomiques, histologiques et anatomo-pathologiques sur la structure de la glande et ses modifications, enfin, comme couronnement, sur le mode d'action de l'insuline.

A. — Expériences antérieures a la découverte de l'insuline.

Dans l'expérience de la transplantation sous-cutanée du *processus uncinatus* du chien, en greffe par marcotte (décrite plus haut, p. 23), tout le reste du pancréas étant extirpé, le greffon, quand il est bien nourri, est un obstacle absolu à la glycosurie pendant un temps fort long, même lorsque l'animal ingère des hydrates de carbone. Son extirpation est toujours suivie d'une glycosurie immédiate et massive, et ce résultat est constant (Minkowski, Hédon).

Comment ce petit pancréas sous-cutané exerce-t-il sa fonction? Ce ne peut être que par ses vaisseaux ou ses nerfs. Or, on peut démontrer que ce n'est pas par voie nerveuse (Hédon). En effet, l'énervation du pédicule mésentérique du greffon, par section du nerf principal et dilacération de la tunique adventice de l'artériole nourricière, pour rompre les plexus nerveux qui l'accompagnent, et, plus radicalement encore, la résection de tout le pédicule vasculo-nerveux mésentérique (dans les cas favorables où les nouvelles connexions vasculaires contractées par le greffon dans sa loge sous-cutanée sont suffisamment développées pour le nourrir), n'amènent pas le diabète immédiat et intense de l'extirpation, mais seulement une glycosurie tardive et d'abord légère. Si alors on extirpe le greffon, cette glycosurie se renforce aussitôt, et atteint rapidement son maximum d'intensité. Diverses agressions chirurgicales sur le greffon ne produisent pas le diabète; on peut en réséquer une partie sans déterminer une glycosurie durable, pourvu que le fragment résiduel (qui peut être très petit) soit bien nourri par le pédicule mésentérique; on peut rompre toutes ses adhérences sous-cutanées, sauf la connexion mésentérique, et le laisser pendre à nu sous le ventre, en battant de cloche, exposé à toutes les injures extérieures : il ne se produit point de glycosurie, et celle-ci apparaît aussitôt qu'on étreint le pédicule dans une ligature.

Il est possible enfin de démontrer le mode d'action de ce petit pancréas sans aucune vivisection : dans certaines conditions de cicatrisation favorables, le greffon n'adhérant pas au plan profond aponévrotique de sa loge, on l'attire au dehors avec le pli de peau qui le recouvre et l'on pose sur sa racine une pince clamp serrée modérément de façon à ne pas interrompre tout à fait sa circulation, mais à la gêner cependant dans une forte mesure : hyperglycémie et glycosurie se développent en quelques heures; à ce moment on enlève la pince, et les symptômes du diabète disparaissent (L. Hédon).

Le petit pancréas sous-cutané n'a qu'une durée de vie limitée; il finit toujours par s'atrophier, même quand son pédicule vasculo-nerveux mésentérique est respecté, et naturellement il dégénère plus vite, si ce pédicule est sectionné. Alors son pouvoir faiblit peu à peu, et un diabète progressivement croissant s'établit, comme nous l'avons indiqué plus haut (p. 33).

Des expériences de contre-épreuve montrent que le produit de sécrétion interne doit exister dans le sang veineux pancréatique. En établissant au moyen d'anastomoses vasculaires appropriées une jonction entre une artère et une veine d'un chien dépancréaté, et respectivement l'artériole et la veinule du *processus uncinatus* du pancréas d'un chien normal, de manière que ce fragment de glande fut irrigué uniquement par le sang du diabétique et fournit à ce dernier son produit de sécrétion interne, bref en intercalant un fragment de pancréas sur le trajet circulatoire d'un chien diabétique, par une sorte de greffe temporaire, E. Hédon réussit à réduire la glycosurie du dépancréaté. Dans un cas où le pancréas fut intercalé sur le trajet des vaisseaux spléniques, et où cependant le dépancréaté présentait un diabète très intense, le taux du sucre urinaire tomba de

6,4 o/o à 0,8 o/o en quatre heures, pour remonter ensuite en peu de temps à un taux extrêmement élevé après que le pancréas fut désinséré (voy. fig. 9).

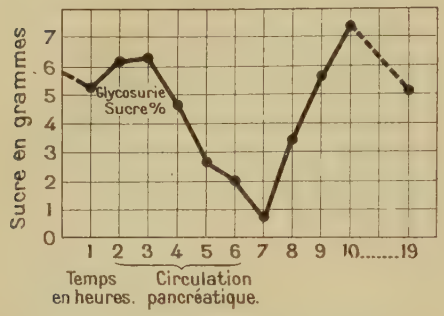


Fig. 9. — Chute de la glycosurie chez un chien dépancréaté, en plein diabète, par suite de l'intercalation sur le trajet de ses vaisseaux spléniques, par anastomoses vasculaires, de la queue inférieure du pancréas d'un chien normal. Le taux du sucre qui initialement oscille autour de 6 p. 100, tombe à 2 p. 100 après quatre heures de circulation à travers le fragment de pancréas, et à 0,8 p. 100 dans l'heure consécutive, pour remonter ensuite rapidement à un chiffre élevé.

Il n'est d'ailleurs pas nécessaire que le sang veineux pancréatique se déverse dans le système porte pour que cette action se manifeste comme le prouve déjà le fait que la ligature des veines du pédicule mésentérique d'une greffe ne provoque pas le diabète. En dérivant le sang veineux du pancréas d'un chien normal dans la veine jugulaire d'un chien dépancréaté, Hédon vit aussi la glycosurie faiblir et, dans un cas, l'excrétion du sucre tomber presque à zéro, pour une transfusion de 300 gr. de sang en trois heures (fig. 10).

Dans ces deux sortes d'expériences, si la glycosurie présenta une chute très marquée, l'hyperglycémie par contre ne subit qu'une faible diminution, fait assez surprenant en face de ce que nous savons actuellement de l'action de l'insu-

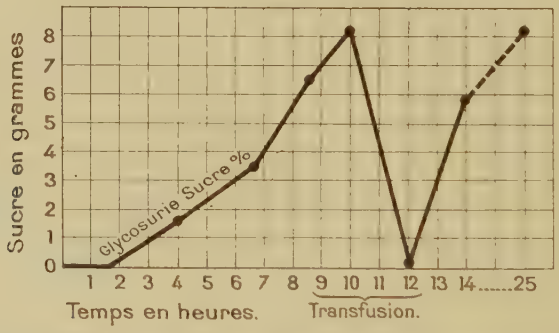


Fig. 10. — Chute de la glycosurie sous l'action d'une transfusion directe de sang veineux pancréatique (par abouchement d'une veine pancréatique d'un chien normal à la veine jugulaire du diabétique). La glycosurie, en accroissement continu depuis l'extirpation de la greffe, subit une chute brusque de 8 p. 100 à 0,2 p. 100, sous l'action de 300 grammes de sang veineux pancréatique transfusés en trois heures. Elle remonte aussitôt après la transfusion.

line (1). Cependant ce fléchissement de l'hyperglycémie, pour si léger qu'il fut, était l'indice que l'hormone pancréatique avait dû influencer

(1) Récemment J. La Barre a obtenu par la même technique une réduction de la glycémie du chien dépancréaté jusqu'au taux normal.

le métabolisme du sucre ; car étant donné que l'excrétion du sucre s'arrêtait, c'est une hausse de l'hyperglycémie et non une chute que l'on aurait dû observer, si la seule action exercée avait été une réduction de l'excrétion rénale. On sait en effet que la néphrectomie chez un chien dépancréaté augmente toujours le taux du sucre sanguin.

Le sang veineux pancréatique doit donc contenir l'hormone ; l'injection intraveineuse du sérum de ce sang a donné aussi un effet positif dans quelques cas. Il est possible d'ailleurs que la sécrétion interne emprunte aussi la voie lymphatique (Thibaudeau, Biedl, Lépine).

D'autres expériences apportent aussi leur appui à la théorie de la sécrétion interne du pancréas. Forschbach a réuni en greffe siamoise deux chiens en les soudant par les parois du ventre, et, après cicatrisation, enlevé le pancréas à l'un d'eux. Dans sa meilleure expérience, le dépancréaté présenta tout d'abord une forte glycosurie, mais ultérieurement une excrétion de sucre très faible et décroissante, son conjoint pas de glycosurie ; le sixième jour une péritonite interrompit l'expérience, et la contre-épreuve de la séparation des animaux ne put pas être exécutée.

Carlson et Drennan observèrent que la pancréatectomie chez une chienne pleine, à la fin de la portée, n'amène pas de glycosurie, et que celle-ci apparaît après la mise bas, ou extraction des fœtus par césarienne. Cette expérience, confirmée par Lafon, semble prouver que l'hormone pancréatique peut passer des fœtus à la mère. Pour Aron, Stulz et Simon, cette action des pancréas fœtaux n'apparaît qu'à la neuvième semaine, lorsque l'appareil endocrinien a atteint un certain degré de développement, et encore est-elle incomplète ; car la pancréatectomie provoque chez la mère un haut degré d'hyperglycémie, et chez le fœtus une hyperglycémie moindre, mais encore notable, et d'autre part l'hormone pancréatique fœtale ne permettrait pas le dépôt du glycogène dans le foie maternel, alors qu'elle agit dans ce sens sur le foie du fœtus. Il faut ajouter que chez des chiennes dépancréatées traitées à l'insuline, qui avaient été fécondées, il ne fut possible d'observer, à aucun moment de la gestation, une influence des pancréas fœtaux sur le métabolisme hydrocarboné (Markowitz avec Simpson et Soskin ; Penau et Simonnet).

B. — La démonstration histologique.

Le tissu du pancréas contient, parsemés dans la masse des acini, entre les acini, des amas particuliers de cellules épithéliales, que Langerhans décrivit en 1869, sans émettre aucune hypothèse sur leur signification. Laguesse, frappé par leur aspect et leur structure de glandules vasculaires sanguines, en fit une étude histologique précise, suivit leur développement chez l'embryon, et conclut en y localisant l'élaboration de la sécrétion interne. Il les nomma *îlots de Langerhans*, ou encore *îlots endocrines* (fig. 11). Ces formations, d'après Laguesse, ne sont pas absolument indépendantes des acini ; il voit dans les acini et dans les

îlots deux formes de groupements où les mêmes cellules peuvent élaborer successivement la sécrétion externe, puis la sécrétion interne, et réciproquement, par une sorte de balancement régulier. Pour Diamare par contre, qui accepta le rôle endocrine des îlots, ces formations naissent il est vrai du bourgeon pancréatique, mais s'en séparent plus tard pour persister immuables et indépendantes pendant toute la vie.

Quoi qu'il en soit de cette dernière question, les îlots présentent des caractères histologiques qui s'adaptent bien à la notion de leur fonction endocrine. Les canaux excréteurs de la glande n'y pénètrent pas ou ne

Fig. 11. — Une plage de pancréas humain (supplicié). Au milieu un assez gros îlot de Langerhans, entouré d'acini (d'après Laguesse).

s'y engagent que peu, dans une zone tout à fait périphérique où bientôt ils se montrent complètement obstrués. Ces amas cellulaires sont riches en vaisseaux capillaires spéciaux, dilatés, variqueux (Kühne et Léa) ; les cellules épithéliales sont le plus souvent ordonnées par rapport à ces capillaires de façon à former ce que Laguesse a appelé *acinus interverti* (fig. 12) ; cet acinus est centré par le capillaire sanguin qui représente son émissaire, et se rend plus ou moins directement dans les veines. Autour du capillaire les cellules sécrétantes sont disposées radiairement ; leur matériel de sécrétion, reconnaissable à des réactions spécifiques, se présente sous forme de grains plus petits que ceux de zymogène, ou, à un stade plus avancé, sous forme de fines vacuoles d'aspect gommeux ; il peut être répandu dans toute la cellule, mais dans de nom-

breux éléments en pleine activité sécrétrice, il s'amasse au contact du capillaire, rejetant le noyau vers l'autre pôle.

Tous ces arguments développés par Laguesse sont bien en faveur d'une fonction endocrine des îlots. La persistance des îlots, malgré la disparition complète des acini, après ligature et résection du canal de Wirsung chez le lapin, est considérée aussi par Laguesse comme une preuve à l'appui de sa théorie (voy. plus haut p. 34).

L'examen histologique des greffes sous-cutanées du pancréas chez le chien ne permet guère de conclusions sous ce rapport. Les îlots, à caractères histologiques très nets, sont plutôt rares dans le processus *uncinatus* du chien, et lorsque, après quelques mois, le greffon ne s'oppose plus à la glycosurie, on constate que tout le tissu épithélial est en voie de disparition.

Les données de l'anatomie pathologique établiraient aussi, d'après beaucoup d'auteurs, que le diabète relève spécifiquement des lésions insulaires. Mais le consensus est loin d'être unanime. Nous ne nous engagerons pas sur ce terrain qui est surtout du domaine de l'histologie, et où il nous serait difficile de choisir nos citations dans une bibliographie très touffue (1).

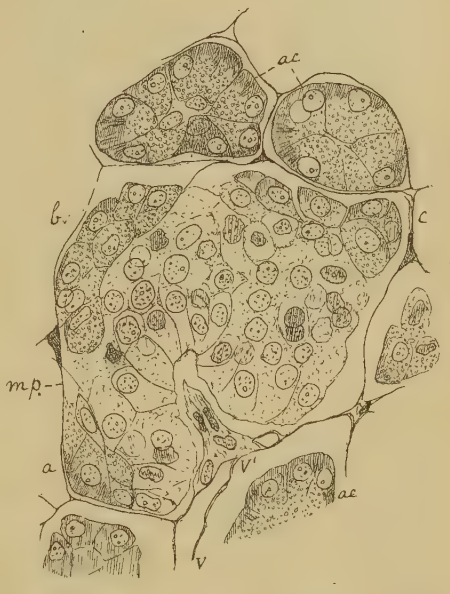


Fig. 12. — Petit îlot de l'homme, formant acinus interverti, avec trois restes acineux disloqués, et comprimés *a*, *b*, *c*, inclus sous sa membrane propre *mp*. *v*, *v'*, vaisseau. Alcool, hémalun, acide picrique (d'après Laguesse).

Certains, comme Lépine, tout en admettant que la fonction endocrine est dévolue aux îlots, ont aussi attribué aux cellules acineuses une part dans la sécrétion interne. Cependant la conception de Laguesse a fini par être adoptée par le plus grand nombre, et des expériences signalées plus loin pour l'extraction de l'insuline paraissent la confirmer d'une manière décisive.

Par certaines méthodes de coloration et de fixation Lane a distingué dans les îlots deux sortes de cellules, d'après les caractères de leurs granules : les cellules α, à granulations acidophiles insolubles dans l'alcool,

(1) Consulter les travaux de Laguesse *(loc. cit.)*, et une revue de Ugo Lombroso : Die Gewebselemente welche die innere Funktion des Pankreas besorgen. *Ergebnisse der Physiologie*, IX, Jahrg, 1910.

et les cellules β à granulations basophiles solubles dans l'alcool dilué, se comportant en cela comme l'insuline. A l'aide de colorants dits vitaux (rouge neutre, vert Janus) injectés par une artère dans la glande, Bensley a pu différencier nettement les îlots des acini, et baser sur cette technique une méthode de numération des îlots plus précise que la numération ordinaire sur coupes. Par là, le nombre des îlots devient plus grand que celui qui avait été précédemment estimé ; il atteint dans le pancréas du cobaye 22,3 par millimètre cube (31,3 dans la portion splénique où ces formations sont plus abondantes, 17 dans la portion duodénale où elles sont plus rares) ; le pancréas de cet animal ne contiendrait pas moins de 56.000 îlots. Pour le pancréas de l'homme, Clark par la même méthode en a compté 10 à 20 par milligramme de tissu, ce qui, pour la glande entière porterait ce nombre à plus d'un million.

Les îlots reçoivent une riche innervation de fibres myéliniques et amyéliniques, formant plexus à leur surface, d'où partent de fines branches pénétrant entre les cellules où elles se terminent en forme de boutons (Gentes).

C. — L'insuline.

Bien que des extraits de pancréas possédant une certaine activité eussent été déjà préparés par beaucoup d'expérimentateurs, soit dans le but d'éprouver leurs effets sur l'animal ou l'homme diabétique (Zuelzer, Scott, Murlin et Kramer, Achard et Desbouis, Ribot et Léon Binet, Kleiner, Gardin, Paulesco), soit pour contrôler leur pouvoir sur la glycolyse sanguine et tissulaire ou sur le métabolisme hépatique (Lepine, De Meyer, Knowlton et Starling, Clarke), il faut reconnaître qu'un extrait de grande puissance ne fut obtenu que par les physiologistes de Toronto. Banting, partant de l'hypothèse que dans les extraits de pancréas total, l'hormone pouvait être détruite par la trypsine, prépara un extrait de pancréas à acini atrophiés par ligature préalable des canaux excréteurs, et il obtint un résultat positif. C'est dans un but analogue de simplification des extraits que Gley avait déjà en 1905 fait une expérience semblable. Puis Banting et Best employèrent dans le même but des pancréas fœtaux à un degré de développement où la trypsine était encore absente. Mais l'insuline ne put être retirée en quantité notable que lorsque, avec Collip, de grandes masses de pancréas d'animaux d'abattoir furent traitées par l'alcool acide à un certain titre, de manière que la plus grande partie des matières protéiques et des ferments fût précipitée, et que la substance à isoler passât en solution. Une série de précipitations fractionnées et de redissolutions, en se servant de l'alcool à des titres différents, amenèrent cette substance à un haut degré de purification, et finalement on obtint une poudre dont l'action, que nous allons examiner, se manifestait par injection à un animal comme le lapin pour une dose de un milligramme et même moins. Que cette substance dérivât spécifiquement

des îlots, c'est ce que tendait à établir d'autre part non seulement le fait qu'elle pouvait être retirée de pancréas à acini atrophiés, mais aussi et surtout cette expérience de Macleod : chez certains poissons osseux le tissu insulaire se trouve ramassé en un îlot principal volumineux, central, encapsulé et isolable du reste du pancréas (Laguesse, Rennie) ; on peut donc en faire un extrait à part ; or Macleod a retiré de ces îlots, par exemple chez la baudroie, une insuline très active, et par contre pas d'insuline du reste de la glande. La glande endocrine et la glande exocrine sont donc nettement distinctes, au moins chez les poissons, et le terme d'insuline parut bien convenir pour désigner l'hormone pancréatique.

L'insuline a été depuis extraite et purifiée par des moyens chimiques divers dans le détail desquels nous n'entrerons pas (1). Il nous faut cependant indiquer que jusqu'ici elle n'a pas encore été isolée à un état de pureté absolue, et que sa structure chimique est inconnue. Elle peut ou non donner la réaction du biuret suivant les cas ; elle contient du soufre, elle paraît être une protéine dérivée très complexe (Dudley), ou un polypeptide (Macleod) ; elle est détruite (ou peut-être seulement inactivée) par la pepsine et la trypsine ; relativement stable et résistante à la chaleur en milieu acide, elle est facilement décomposée par les alcalis. Un fait remarquable, c'est que, à s'en rapporter à son action, cette substance paraît être identique dans toute la série animale, des poissons aux mammifères ; que les animaux qui subissent des injections répétées d'insuline pendant un temps indéfini, ne présentent aucune accoutumance et ne réagissent point par formation d'un anticorps ; des phénomènes d'anaphylaxie parfois notés chez l'homme, sont le fait d'impuretés.

Un important progrès dans la préparation de l'insuline a été réalisé récemment par J. Abel (2) qui a obtenu cette substance à l'état cristallisé (cristaux du système hexagonal rhomboédrique). A ce haut degré de purification, l'insuline donne les réactions du biuret, de Millon et de Pauly ; elle contient du soufre labile et son activité est en rapport avec ce soufre ; cette activité est considérable, puisque l'auteur indique les doses de $1/100^{e}$ et même $1/125^{e}$ de milligramme par kilogramme d'animal, comme suffisantes pour abaisser le taux de la glycémie au niveau des convulsions.

L'action de l'insuline est remarquablement puissante. Injectée au diabétique elle fait disparaître hyperglycémie, glycosurie et acétonurie.

(1) Consulter : H Simonnet. L'insuline Etat actuel de la question. *Bull. de la Soc. de Chimie Biol.*, t. VI, n° 1, 1924, et le récent ouvrage, très richement documenté de E. Aubertin : *L'insuline ; sa découverte ; sa fabrication ; sa nature ; ses propriétés physiologiques et son mode d'action ; son utilisation thérapeutique* (O. Doin, édit., 1926), ainsi que celui de A. Choay : *La sécrétion interne du pancréas et l'insuline* (Masson, édit., 1926), où l'on trouvera une bibliographie très soignée de toute la question.

(2) J. J. Abel. Crystalline Insulin. *Proceedings of the national Academy of sciences of the U. S. A.*, février 1926, p. 132.

Injectée à l'animal normal elle produit une chute progressive du taux du sucre sanguin, et lorsque ce taux tombe à un certain niveau, de violentes convulsions apparaissent, analogues à celles que Mann et Magath (1) ont observées après l'hépatectomie (convulsions hypoglycémiques). Et, de même que dans les expériences de ces derniers auteurs, une injection de glycose à l'animal faisait disparaître les convulsions, de même chez l'animal insuliné pris en pleine période convulsive, l'état normal est rétabli dès qu'on injecte une solution de glycose dans une veine ou sous la peau. Par exemple un lapin qui reçoit en injection sous-cutanée un milligramme d'une insuline très active, ne manifeste tout d'abord aucun trouble; on s'aperçoit seulement par des prises de sang successives que le sucre sanguin diminue progressivement et que l'hypoglycémie est appréciable déjà après quelques minutes. Au bout de deux ou trois heures tout à coup une crise convulsive apparaît, qui ressemble aux violents mouvements de roulement que détermine une lésion du cervelet ou des pédoncules cérébelleux. A ce moment, le sucre du sang est généralement tombé à 0,04 o/o. La crise passée, l'animal se rétablit ; mais une deuxième crise survient bientôt et d'autres suivent jusqu'à la mort dans le coma. Pour une dose d'insuline non mortelle, après une ou plusieurs crises convulsives, l'animal peut se rétablir spontanément, et après quelques heures, il est redevenu normal. Une injection de sucre le restaure soit définitivement, soit seulement temporairement, suivant la dose d'insuline injectée. C'est le glycose (et sa molécule entière) qui possède cette action restaurante d'une manière spécifique, ainsi que le mannose ; mais d'autres sucres (pentoses, saccharose, lactose) n'ont aucune action, d'autres (comme maltose, galactose, lévulose) une action très faible (Noble et Macleod).

Les substances que l'on peut supposer se trouver sur la voie du métabolisme intermédiaire du glycose n'ont pas d'effet ; cependant, si l'aldéhyde glycérique est sans action, la dihydroxyacétone ferait cesser les convulsions (Reeves et Hewitt).

L'état physiologique de l'animal est un facteur important pour le degré de développement de ces symptômes. Un animal bien nourri, possédant une forte réserve de glycogène, est plus résistant à l'insuline qu'un animal à jeun. Aussi, pour le dosage de l'insuline, qui jusqu'à présent ne peut être fait que physiologiquement, les expérimentateurs canadiens ont-ils proposé comme *unité* d'insuline, la dose qui injectée à un lapin de 2 kilogrammes, à jeun depuis 24 heures, abaisse en l'espace de 4 heures la glycémie au taux de 0,045 o/o, c'est-à-dire au niveau déterminant les convulsions. Le dosage de l'insuline ainsi pratiqué exige d'ailleurs que les épreuves soient faites sur un grand nombre d'animaux, car il y a de grandes variations individuelles pour la sensibilité à l'insuline. L'unité physiologique ou « unité lapin » (ou Toronto), ainsi définie, a été

(1) Mann et Magath. Studies on the physiology of the liver. *Amer. Journ of Physiol.*, 1921-1923.

plus tard réduite au tiers pour les besoins de la pratique (*unité clinique*).

Tous ces faits et beaucoup d'autres encore que nous retrouverons plus loin en traitant du mécanisme d'action de l'insuline, ont été établis par Macleod et ses collaborateurs (1). Nous nous occuperons plus spécialement ici de l'action de l'insuline dans le diabète.

D. — *ACTION DE L'INSULINE SUR LES SYMPTOMES DIABÉTIQUES*

L'insuline empêche, ou combat et abaisse l'hyperglycémie dans tous les cas, quelle qu'en soit la cause, qu'elle soit provoquée par une injection de glycose, d'adrénaline, la piqûre du bulbe au point diabétique, l'asphyxie, une intoxication par oxyde de carbone, anesthésiques (Macleod et collab.), la morphine (Stewart et Rogoff), la caféine (Labbé et Theodoresco), le chloroforme et l'hydrate de chloral (Mauriac et Aubertin).

Mais c'est son action sur le vrai diabète qui présente le maximum d'intérêt. Elle fait disparaître tous les symptômes diabétiques, hyperglycémie, lipémie et hypercholestérinémie, glycosurie et acidose, améliore l'état général et relève les forces, tout cela parce qu'elle permet l'utilisation des hydrates de carbone.

Le contrôle chez l'animal dépancréaté est également décisif. L'expérience a été naturellement faite par les auteurs canadiens dès le début de la préparation de l'insuline. Chez le chien dépancréaté insuliné, ils virent que tous les symptômes diabétiques rétrocédaient ; l'animal recevant des hydrates de carbone dans sa ration, les consommait et reconstituait dans son foie une abondante réserve de glycogène ; son quotient respiratoire s'élevait ; une amélioration frappante de l'état général se manifesta et se maintint tant que dura l'expérience (70 jours).

Moins simple se présentait l'expérience de la survie indéfinie du chien totalement dépancréaté traité par l'insuline. Allan, Bowie, Macleod et Robinson (2) ont échoué dans cette tentative avec la seule insuline. Fisher (3) n'a pu dépasser 200 jours. Les animaux succombaient à une dégénérescence graisseuse du foie. C'est que l'insuline ne suffit pas ; elle ne pare qu'au déficit de la sécrétion interne. Or, la suppression de la sécrétion externe, quand elle est absolue, amène aussi des troubles de la

(1) Voir la Revue « *Insulin* » de Macleod, *in Physiological Reviews*, vol. IV, n° 1, janv. 1924, et l'important ouvrage du même auteur *Carbohydrate metabolism and Insulin* (*loc. cit*). — Consulter aussi l'article de Delezenne, Hallion et Ledebt. Les données physiologiques relatives à l'insuline et leur signification. *Presse médicale*, n° 93, 1923.

(2) Behav of depancr. dogs kept aliv. with insul. *Brit. Jl. of exp. Path.*, p. 75, 1924.

(3) N. F. Fisher. Attempts to maintain the life of tot. pancreatect. dogs indef. b. insul. *Americ Jl. of Physiol.*, 67, 634, 1924.

nutrition très graves, et la mort, quoique à plus longue échéance. Il faut donc compenser les troubles de la digestion et de la résorption des aliments, si l'on veut réussir une telle expérience.

Fig. 13, n° 1. — Chien de 7 kilogrammes totalement dépancréaté, traité par l'insuline. L'animal en parfait état de santé, le 390e jour après la dépancréatation. Ce jour-là interruption du traitement à l'insuline.

E. Hédon (1) y est parvenu de la façon la plus démonstrative. Un chien de 7 kilogrammes, totalement dépancréaté se maintient en excellent état de santé et en équilibre de poids, depuis trois ans (janvier 1927), grâce à deux injections quotidiennes d'insuline et un régime alimentaire convenable, comportant du lait, des hydrates de carbone (pain) et de la viande, additionné de ferments pancréatiques. Non seulement cet animal conserve toute sa vigueur, musculaire et sexuelle, et une allure générale absolument normale, mais encore il est assez facile de le faire engraisser; on a pu en effet élever son poids à 7 kgr. 600 et l'y maintenir.

Un fait remarquable, c'est que dès qu'on supprime l'insuline, à quelque moment que ce soit, dans le cours de cette longue observation, non seulement le diabète reparaît aussitôt avec sa plus forte intensité, mais encore un état très grave d'acidose, allant jusqu'au coma typique, se développe en peu de jours. L'urine d'abord claire, limpide et très chargée en sucre, ne tarde pas à louchir par présence de cylindres granulo-graisseux et de gouttelettes graisseuses libres (lipurie), puis elle prend une teinte rougeâtre (hémoglobinurie coïncidant avec une hémolyse accen-

Fig. 13, n° 2. — L'animal en état d'acidose, le matin du 6e jour, après cessation des injections d'insuline.

(1) E. Hédon. La survie du chien totalement dépancréaté traité par l'insuline. *C. R. Soc. Biol.*, 1, 1924, p. 920. La vie sans pancréas. Effets de la suppression du traite-

tuée, et bilirubinurie) ; la réserve alcaline du sang tombe alors à un chiffre très bas (de 40 o/o taux normal, à 11 o/o) pendant le coma. Mais, fait non moins remarquable, l'animal peut être tiré de là, même *in extremis*, et sans aucun dommage, par la reprise du traitement à l'insuline et reconstitution de la réserve alcaline du sang par injection intraveineuse de bicarbonate de soude. Les photographies ci-jointes (fig. 13) illustrent cette description. Il faut remarquer que ce résultat d'expérience est absolument conforme aux données cliniques. On a vu aussi que chez l'homme diabétique traité par l'insuline, l'interruption brusque du traitement conduisait à l'acidose et au coma en peu de jours, et que ces accidents disparaissaient par la reprise du traitement.

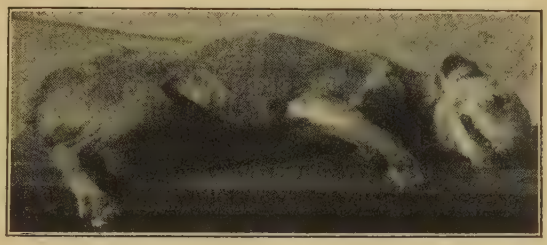


Fig 13, nº 3. — Le soir du 6e jour ; coma complet, malgré la reprise des injections d'insuline dans le cours de la journée.

Fig. 13, nº 4. — Le lendemain (matin du 7e jour), animal restauré par injections intraveineuses de bicarbonate de soude pendant la nuit précédente.

Comme l'animal est sorti indemne de deux crises d'acidose de cette sorte qu'on lui a infligées par la suppression momentanée de l'insuline, et qu'il a récupéré dans la suite un état de santé parfait, ces accidents ne se rapportent sûrement pas à l'altération de quelque organe parenchymateux, comme le foie ou le rein ; ils représentent plutôt le résultat d'un trouble fonctionnel, sans lésions graves des organes,

ment par l'insuline chez le chien totalement dépancréaté. Coma diabétique. Sa guérison par bicarbonate de soude et insuline. *C. R. Acad. de Sc.*, 1924. L'acidose et le coma diabétique chez le chien dépancréaté. *Soc. Biol.*, t. XCIII, p. 89, 1925. Remarques sur la nutrition d'un chien totalement dépancréaté, traité par l'insuline depuis 30 mois. *Soc. de Biol.*, juin 1926. La survie indéfinie du chien dépancréaté traité par l'insuline et les effets de l'interruption du traitement. *Journ. de Physiol. et Pathol. gén.*, t. XXV, nº 1, 1927.

survenant brutalement chez un animal en pleine santé et pourvu d'abondantes réserves, par suite du déficit brusque et absolu de la substance qui contrôle le métabolisme des hydrates de carbone.

Ce chien a été étudié à plusieurs reprises, par la méthode des échanges gazeux, au point de vue du métabolisme basal (1). On trouva que lorsqu'il était soumis à un régime exclusivement carné pendant les jours précédant l'expérience, la dépense de fond et l'excrétion azotée demeuraient à un niveau supérieur à la normale, malgré que la glycosurie fût supprimée par l'insuline ; mais que si un régime mixte, avec hydrates de carbone, avait précédé pendant plusieurs jours la période de jeûne de l'expérience, la dépense de fond, de même que l'excrétion azotée, se trouvait ramenée aux valeurs physiologiques. La simple observation de l'animal montrait d'ailleurs que dans les périodes de régime carné exclusif, le poids corporel faiblissait, de même que la force musculaire, tandis que par addition de pain et de lait à la ration, l'équilibre de poids était maintenu, ainsi que la vigueur musculaire.

L'influence des hydrates de carbone dans la nourriture pour le maintien du bon état de santé de cet animal est évidente, et c'est ce qui d'ailleurs est en accord avec les observations cliniques chez l'homme, notamment celles de Chabanier et collaborateurs.

Il résulte de là que ce chien, quoique très bien portant, ne présente pas un état de nutrition absolument normal. Car un chien normal peut vivre indéfiniment avec un régime exclusif de viande, et si le chien totalement dépancréaté insuliné ne peut s'en contenter et a nécessairement besoin d'hydrates de carbone alimentaires, pour réaliser l'épargne de ses protéiques, c'est qu'il lui manque encore quelque chose. Ce point est encore à l'étude.

Mais le défaut d'une quantité suffisante de trypsine et de lipase suffit peut-être pour l'explication des phénomènes ; car la digestion des protéiques et des graisses est toujours restée très défectueuse chez cet animal, en dépit de l'ingestion de pancréas ou de ferments pancréatiques. Il en est résulté que des maladies par carence alimentaire (déficit de certains acides aminés, de vitamines liposolubles) sont apparues de temps à autre : une dermatose (prurit et alopécie), qui a été guérie par administration de cystine et de fleur de soufre ; la xérophtalmie (conjonctivite intense avec leucome cornéen très accentué), qui céda immédiatement à l'ingestion d'os (et dans ce cas, comme le phosphate tricalcique retiré des os s'est montré inactif, le facteur de guérison appartient évidemment à la substance organique, sans doute une vitamine contenue dans la moelle osseuse). D'autres troubles, dus probablement aussi à certaines carences de nature indéterminée, ont persisté malgré le traitement, sans altérer il est vrai l'état général : l'animal n'a pas cessé de présenter un appétit exagéré, même dans les périodes où ses réserves adipeuses étaient sur-

(1) E. et L. Hédon. Action de l'insuline sur le métabolisme basal du chien totalement dépancréaté. *C. R. Acad. de Sc.*, t. 178, p. 1633, 1924.

abondantes ; à cette boulimie se sont ajoutés dans les derniers mois de l'observation, des troubles parorexiques (pica). Ces symptômes montrent donc que l'état physiologique n'est pas réalisé d'une façon rigoureusement parfaite.

Quoi qu'il en soit, on peut conclure que la vie sans pancréas est possible, grâce à l'insuline, à la condition de combattre simultanément le déficit de la sécrétion externe. Macleod (1), avec ses collaborateurs, est arrivé aussi à la même conclusion ; l'administration de pancréas cru *per os*, en améliorant la digestion permit la survie indéfinie de ses chiens dépancréatés nourris de viande et de sucre de canne, alors que le traitement à l'insuline seule ne conférait qu'une survie de quelques mois. Cependant Penau et Simonnet (2), qui conservent aussi depuis fort longtemps une chienne dépancréatée en bon état de santé, ne paraissent pas attacher la même importance à cette ingestion de pancréas : ils admettent que la sécrétion externe du pancréas peut être abolie sans que la santé de l'animal en souffre notablement, et qu'une vicariance fermentaire pourrait s'établir par l'intermédiaire des sucs digestifs normaux. Nous ne discuterons pas ici cette question qui se rapporte au pancréas exocrine ; nous dirons seulement que pour nous la trypsine est nécessaire à l'entretien de la vie, et qu'il ne nous paraît pas démontré que ce ferment puisse être formé par d'autres glandes que le pancréas.

D'après toutes les observations de longue survie du chien totalement dépancréaté insuliné, on doit admettre semble-t-il, que l'insuline est bien le produit physiologique de la sécrétion interne du pancréas, et non pas seulement une substance médicamenteuse très active qui en dériverait par suite des manipulations chimiques nécessaires pour son extraction. On peut seulement se demander si elle représente intégralement toute la sécrétion interne de la glande, et si physiologiquement le pancréas ne met pas en outre en circulation d'autres substances intervenant directement dans le métabolisme des protéiques et des graisses : question à laquelle on ne peut donner encore aucune réponse appuyée sur des preuves décisives. Comme certains chiens incomplètement dépancréatés présentent des symptômes de dénutrition, avec élévation de la dépense de fond, E. Hédon a admis que le pancréas exercerait aussi une action directe par sécrétion interne sur le métabolisme des protéiques. Lombroso a attribué aussi à la sécrétion interne du pancréas une influence directe sur le métabolisme des graisses.

(1) Macleod. *Carbohydrate metabolism and insuline* (*loc. cit.*), chap. VII. The clinical history of depancreatised Dogs treated with insulin, p. 78.

(2) Penau et Simonnet. Diabète expérimental et insuline. *C. R.*, 178, 2208, 1924 ; *Ann. de Médecine* t. XIX, n° 4, 1926.

IV. — PATHOGÉNIE ET THÉORIES DU DIABÈTE PANCRÉATIQUE. MÉCANISME D'ACTION DE L'INSULINE

Pour le diabète pancréatique expérimental, de même que pour le diabète spontané de l'homme, deux théories contraires ont été formulées pour expliquer l'hyperglycémie. Dans l'une c'est la consommation du sucre qui est en défaut, sans production exagérée de cette substance ; dans l'autre, il y a excès de production de sucre, sans trouble de sa consommation.

La plupart des théoriciens du diabète ont adopté la première manière de voir ; mais il y a aussi, et encore aujourd'hui, des partisans de la seconde.

Il semble cependant qu'une interprétation logique des faits ne soit pas possible en dehors de la théorie de la diminution de consommation du sucre. Etant donnée la capacité énorme de destruction pour les hydrates de carbone que possède un organisme normal, on se représente difficilement que l'organe producteur du sucre, le foie, puisse livrer à la circulation une quantité de sucre suffisante pour maintenir l'hyperglycémie et la glycosurie au taux diabétique, si la consommation de cette substance se maintenait d'autre part au taux physiologique. Comme l'a calculé Bouchard cela supposerait une polyphagie et une autophagie invraisemblables. La théorie se trouve jugée par l'absurde.

Lépine, Minkowski ont adopté pour le diabète pancréatique expérimental la théorie du défaut de consommation du sucre, « l'abaissement du pouvoir glycolytique » (Lépine), et admis que la sécrétion interne du pancréas agissait soit directement sur un ferment glycolytique (Lépine), à la manière d'une co-diastase, soit sur les éléments des tissus consommateurs du glycose, directement ou indirectement par l'intermédiaire du système nerveux (Minkowski) ; et, pour ces auteurs, l'azoamylie hépatique ne serait pas un trouble primitif, mais bien secondaire, et la conséquence du besoin de sucre non satisfait des tissus ; averti par des mécanismes régulateurs de cette carence de la glycolyse tissulaire, le foie réagirait en vidant constamment son dépôt de glycogène (Minkowski), et il se pourrait qu'il mît ainsi en circulation un excès de sucre, l'organisme se comportant alors, pour ainsi dire, comme un homme inintelligent qui, voyant qu'un poêle ne tire pas, continuerait à le bourrer de charbon (Lépine).

Par contre, Chauveau et Kaufmann, après avoir constaté que la différence de teneur en sucre entre le sang artériel et veineux chez l'animal dépancréaté est la même que chez le normal, nièrent que l'hyperglycémie dérivât d'un défaut de glycolyse tissulaire, et l'attribuèrent à une hyperproduction de sucre par le foie, comme effet d'un défaut de régulation de la glycogénie, la sécrétion interne du pancréas agissant normalement sur le métabolisme hépatique par une action frénatrice. Mais

on peut se demander si les techniques de dosage du sucre sanguin pour cette comparaison du sang artériel et veineux sont suffisamment précises pour autoriser la déduction qu'on en a tirée.

Il est intéressant de signaler aussi la raison pour laquelle V. Noorden, d'abord partisan de la théorie de la non consommation du sucre passa en 1912 dans le camp adverse, à la suite des expériences respiratoires de Porges et Salomon. Dans ces expériences, chez des animaux à foie exclu par des ligatures, le quotient respiratoire s'élevait pour atteindre 0,9 et 1, et l'on y vit l'indice que l'organisme dans de telles conditions ne brûle plus que des hydrates de carbone. La même expérience chez le chien dépancréaté montra aussi une élévation du quotient respiratoire, et de ce fait on conclut que dans le diabète la combustion du sucre n'est pas troublée. Cependant cette conclusion ne s'impose pas, et l'on ne peut pas considérer comme un signe certain d'une combustion des hydrates de carbone cette élévation du quotient respiratoire, même lorsqu'il se hausse jusqu'à l'unité (ce qui d'ailleurs est loin d'être le cas chez l'animal dépancréaté à foie exclu), parce que d'autres causes peuvent intervenir pour augmenter l'excrétion de CO^2, comme accumulation de substances acides et formation de graisses aux dépens de l'albumine ou d'hydrates de carbone, dans un organisme privé de son foie (Rolly).

Cependant l'hyperglycémie peut certainement résulter du brusque afflux dans le torrent circulatoire d'un excès de sucre livré par le foie, comme suite d'une glycogénolyse intense. C'est ce qui arrive dans le diabète de Cl. Bernard par piqûre du bulbe, dans le diabète adrénalinique, et c'est aussi ce qui doit avoir lieu dans les premières heures après la pancréatectomie. Au début du diabète pancréatique, on voit que le quotient D : N est supérieur à 2,8, indice qu'une grande partie du sucre excrété vient du glycogène (Minkowski). Deux chiens, l'un dépancréaté, mais porteur d'une greffe sous-cutanée, l'autre normal étant unis de manière à échanger leur sang par transfusion croisée, si l'on extirpe alors la greffe du dépancréaté, on peut voir, au début de l'expérience, l'hyperglycémie et la glycosurie apparaître non seulement chez le dépancréaté, mais aussi chez le normal, ce qui ne peut guère s'interpréter que par une hyperproduction de sucre (Hédon). Mais lorsque le foie a vidé son dépôt de glycogène, continue-t-il à livrer un excès de sucre ? On sait que la glycosurie persiste très intense par suite d'une forte glyconéogénie ; mais la quantité de sucre venue de la désintégration des protéiques et des graisses excède-t-elle celle qu'un organisme normal serait capable de consommer ? C'est ce que rien ne prouve. En analysant comparativement le sang porte et sus-hépatique de chiens en plein diabète, Hédon n'a pas pu déceler une différence du taux du sucre des deux sangs qui permit d'en inférer que la fonction glycogénique du foie fût au-dessus du niveau physiologique. Il est vrai que sur la valeur probante de ces dosages on peut exprimer la même réserve que pour les dosages comparés du sang artériel et veineux.

Il va de soi que si le foie n'a qu'une activité normale pour ce qui con-

cerne l'intensité de production du sucre dans le diabète, cette activité n'en est pas moins une condition nécessaire pour le maintien de l'hyperglycémie ; car sans foie il ne saurait y avoir de diabète pancréatique. Chez la grenouille dépancréatée diabétique, l'extirpation du foie fait cesser la glycosurie (Markuse) ; chez le chien qui a subi l'excision d'environ la moitié du foie et une fistule d'Eck, le sucre du sang après pancréatectomie demeure dans les limites normales, et l'animal ne devient pas glycosurique (Mann et Magath).

La théorie de l'abaissement du pouvoir glycolytique a, au surplus, de bons arguments en sa faveur. C'est un fait, et non une vue théorique, que l'animal dépancréaté n'utilise plus les hydrates de carbone alimentaires et rejette intégralement le glycose ingéré. « Lorsque, par exemple, dit Minkowski, un chien diabétique, de 6 kilogrammes à jeun depuis plusieurs jours, après ingestion graduelle, dans le cours d'une journée, de 100 grammes de glycose, excrète dans l'urine 107 grammes de sucre, à côté de 4 gr. 55 d'azote, comment pourrait-il être question d'une intégrité de la consommation du sucre et d'une augmentation de production de cette substance comme cause du diabète ? D'où aurait donc pu provenir une telle quantité de sucre ? Serait-ce des quelques 28 grammes de substances albuminoïdes détruites dans le corps » ? D'autre part, le fait que le quotient respiratoire est bas chez le diabétique et qu'il ne se relève pas, ou guère, après un repas d'hydrates de carbone, traduit bien également cette inaptitude de l'organisme à brûler le sucre. L'excrétion des corps acétoniques reçoit aussi une interprétation satisfaisante, car on sait que le jeûne hydrocarboné chez le normal est générateur d'acidose.

La question de savoir si l'organisme du chien totalement dépancréaté est réduit à une impuissance glycolytique absolue, paraît cependant comporter une réponse négative, ainsi que cela résultera des expériences analysées plus loin. Dans notre conception actuelle, conforme aux vues de Chauveau, et d'après les travaux récents de Meyerhof et de Hill, le muscle dans sa contraction consomme exclusivement des hydrates de carbone (glycogène et glycose). Dans la contraction musculaire, le glycogène donne naissance, par un processus anoxybiotique, à de l'acide lactique qui exerce une action spéciale sur la fibre musculaire pour en amener le raccourcissement ; puis, par oxydation d'une partie de l'acide lactique (ou du glycose), dans la phase de restauration aérobie, de l'énergie est libérée qui est employée à reconstituer le glycogène avec l'autre partie de l'acide lactique, par un processus de synthèse. Décomposition et recomposition du glycogène représentent donc un processus couplé dans le mécanisme de la contraction musculaire. Or il est évident qu'un tel processus doit encore exister chez l'animal dépancréaté qui, bien qu'affaibli, reste cependant capable jusqu'à la fin d'accomplir des travaux musculaires, à moins d'admettre que dans le diabète le muscle tire son énergie d'une autre source que les hydrates de carbone, ce qui paraît peu vraisemblable. Dans cette manière d'expliquer l'origine et le

mécanisme de la contraction musculaire, un animal vertébré qui aurait perdu complètement le pouvoir de consommer le sucre, paraît inconcevable.

L'impuissance glycolytique de l'animal totalement dépancréaté ne peut donc être que relative, et cette constatation n'infirme point naturellement la théorie. Le côté faible de cette dernière est dans la façon dont elle explique l'azoamylie hépatique. Car, si l'on conçoit bien que devant un appauvrissement du sang en sucre, dans le cas d'hypoglycémie, comme après injection d'insuline, les tissus adressent une demande au foie, en faisant jouer les mécanismes régulateurs, pour rétablir un taux de glycémie normale, on comprend mal qu'ils en fassent autant et adressent le même appel, lorsqu'ils se trouvent en présence d'un excès de sucre. Aussi beaucoup d'auteurs, au lieu de considérer le trouble du métabolisme hépatique comme secondaire et comme une conséquence de l'abaissement du pouvoir glycolytique des tissus, ont-ils tendance à le regarder comme primitif et résultant du défaut d'une hormone pancréatique qui à l'état normal agirait directement sur la cellule hépatique.

Certains, mettant au premier plan le fait de l'azoamylie, et le considérant comme primitif, ont vu dans cette impossibilité pour le sucre à se mettre en réserve sous forme de glycogène, la cause de l'inutilisation du glycose dans l'organisme diabétique (Gley, Lafon) ; et la sécrétion interne du pancréas qui paraît nécessaire à la consommation du sucre serait une diastase de synthèse susceptible de transformer le glycose en glycogène (Lafon). Dans l'esprit de beaucoup de théoriciens du diabète, cette idée s'est formulée plus ou moins nettement que ce n'est pas le glycose qui est l'aliment des tissus, mais le glycogène, ou bien que c'est le glycose dérivé du glycogène, mais sous une forme qui n'est pas le dextrose ordinaire, mais une forme stéréo-isomère ou énolique qui ne prendrait naissance que sous l'action du pancréas ; ou bien encore que le glycose n'est pas libre dans le sang, mais engagé dans quelque combinaison plus ou moins lâche, grâce au pancréas, affectant ainsi une forme qui seule serait utilisable.

Que la structure de la molécule de sucre soit d'importance pour son utilisation, c'est ce que montre bien la manière différente dont se comporte l'organisme diabétique vis-à-vis du dextrose (sucre aldéhydique) et du fructose (sucre cétonique) ; ce dernier est utilisable pour le diabétique, et précisément il peut se transformer en glycogène, sans l'intervention du pancréas, et le dextrose non (voy. p. 39). On s'est demandé si le sucre du sang est bien le dextrose ordinaire. Hédon (1) ayant retiré par dialyse le sucre d'une grande masse de sang, trouva que le titrage d'une solution de ce sucre au polarimètre et par réduction donnait des chiffres très différents, en estimation comme glycose, et toujours très inférieurs au polarimètre, et il conclut que ou bien le sucre du sang

(1) Hédon. Sur la nature du sucre du sang (*C. R. Soc. Biol.*, 1898, p. 51), et Travaux de Physiologie (*loc. cit.*, p. 97).

n'est pas du dextrose, ou bien qu'il représente un mélange de sucres à propriétés optiques inverses. Mais comme il observa le même fait pour le sucre extrait du sang diabétique, il n'en tira aucune déduction pour la théorie du diabète. Plus récemment, Winter et Smith (1) ont constaté aussi cette discordance entre le pouvoir rotatoire et le pouvoir réducteur du glycose sanguin, et, partant de là, ils ont émis cette théorie que sous l'action de l'insuline, les formes α et β glycose se transformeraient en une forme γ seule utilisable. Clarke avait vu aussi qu'une solution de glycose perfusée à travers un pancréas, sort avec un pouvoir rotatoire amoindri, sans diminution du pouvoir réducteur. Slosse, de son côté trouva que des solutions de sucre stériles, en présence d'insuline, montrent après 24 heures à la température du corps une diminution du pouvoir rotatoire avec maintien du pouvoir réducteur, et conclut comme Winter et Smith. D'après leurs recherches polarimétriques sur les liquides de dialyse du sang à travers membranes de collodion, Lundsgaard et Holboell arrivèrent à des conclusions analogues; au début de la combustion des hydrates de carbone il se produirait une modification du glycose se traduisant par un changement de la rotation spécifique de la molécule, et qui serait réversible avec retour dans les 48 heures au glucose α-β. Cette transformation se produirait chez l'homme normal et dans le diabète léger, mais non dans le diabète grave; on l'observerait aussi *in vitro* en présence d'insuline et de tissu musculaire frais, une substance issue des muscles vivants étant nécessaire pour cette transformation en « néo-glycose ».

Cependant, d'autres expérimentateurs contestent la validité des déductions que l'on a cru pouvoir tirer de ces faits, et considèrent que la présence du γ glycose dans le sang normal et son absence dans le sang des diabétiques ne sont nullement prouvées.

Mêmes incertitudes sur la question du sucre libre ou combiné dans le sang. Pour Pavy, à l'état normal le sucre du sang est combiné aux matières protéiques (dans l'acte de l'absorption intestinale), et c'est sous cette forme qu'il est utilisable par les tissus ; si cette liaison ne se fait pas, et c'est le cas dans le diabète, le sucre est « libre » et passe dans l'urine. Or, le pancréas interviendrait pour opérer cette liaison en fournissant une substance qui agirait comme un « ambocepteur ».

Il est vrai que dans le sang, une partie du sucre serait dissimulée, à l'état de combinaisons plus ou moins lâches, d'après Lépine (*sucre virtuel*), et qu'une autre partie se trouve combinée en forte liaison avec les protéiques du plasma, d'où il ne peut être libéré que par hydrolyse par les acides forts (*sucre protéidique* de Bierry et Fandard); mais on admet généralement qu'une autre fraction au moins égale est à l'état libre, c'est-à-dire en simple solution. Sur l'importance de ce sucre com-

(1) Winter et Smith. On the nature of sugar in blood, *Journ. of Physiol.*, 57, 100 (1922), et autres mémoires dans le même journal, 1923.

biné et ses relations avec le sucre libre, les données sont encore très hypothétiques.

Certaines observations pourraient aussi indiquer que la molécule de sucre sanguin prend dans certaines conditions une forme qui la rend moins apte à passer à travers le filtre rénal. Ainsi dans les expériences de Hédon de transfusion de sang veineux pancréatique à l'animal diabétique, la glycosurie cessait à un moment où l'hyperglycémie se trouvait encore très élevée. Ce fait peut s'expliquer assurément en admettant que le rein était devenu moins perméable au sucre, conformément au résultat de certaines expériences de de Meyer, dans lesquelles un rein perfusé avec un sérum artificiel sucré, laissait transsuder moins de glycose quand le liquide de perfusion était en outre additionné d'un extrait de pancréas ; mais on pourrait l'interpréter aussi en supposant que la molécule de sucre sanguin avait sous l'action du pancréas subi quelque modification mettant obstacle à sa filtration.

Toute cette question de la nature du sucre sanguin est très intéressante et renferme peut-être en germe, une notion fondamentale pour l'explication du diabète ; mais, pour le moment, elle ne contient que des hypothèses de travail, et aucun fait indiscutablement établi.

Maintenant que nous avons esquissé cette vue d'ensemble sur le mécanisme pathogénique du diabète, et pour montrer la difficulté du problème, plutôt que pour en donner une véritable solution, nous allons passer en revue les expériences qui ont été faites dans le but d'élucider le mécanisme d'action du produit de la sécrétion interne du pancréas.

On pourrait séparer ces expériences en deux fractions, les unes instituées avant la découverte de l'insuline, les autres faites avec l'insuline. Mais comme en définitive les unes et les autres dérivent des mêmes hypothèses et reconnaissent les mêmes disciplines, il n'y a pas lieu de les disjoindre, mais plutôt de les réunir et d'en comparer les résultats. Elles se rapportent : 1° à la glycolyse sanguine ; 2° à la glycolyse dans les tissus et organes, et notamment dans les muscles ; 3° à l'action de l'insuline chez l'animal normal et diabétique sur les oxydations, les échanges gazeux et la production de chaleur, ainsi que sur la formation du glycogène ; 4° à l'action sur le métabolisme hépatique. Après cet exposé, nous tâcherons d'en tirer les déductions qui paraissent actuellement le plus logiques pour établir une théorie générale de l'action de l'insuline.

A. — La glycolyse sanguine

Lépine (1), dans une longue suite de recherches avec ses collaborateurs, Barral, Boulud, Metroz, a eu le grand mérite d'établir que la

(1) Lépine. Nombreuses notes à l'Académie des Sciences de 1890 à 1912, et divers articles de la *Revue de Médecine*. L'œuvre de Lépine se trouve condensée dans son ouvrage *Le diabète sucré* (Alcan, édit., 1909), et un ouvrage posthume *Le sucre du sang*.

glycolyse (le mot est de lui) dans le sang *in vitro*, que Cl. Bernard avait indiquée, est due à un ferment, destructible à 55° C., contenu dans les leucocytes, le *ferment glycolytique*. Admettant que ce ferment existe aussi dans le sang circulant, il en fit le facteur essentiel de la glycolyse *in vivo*, et comparant la glycolyse *in vitro* du sang normal et du sang diabétique, il crut pouvoir conclure que pour ce dernier la glycolyse est diminuée d'intensité. Dans le diabète il y a un déficit de ferment glycolytique, ou plutôt d'une substance issue du pancréas activant ce ferment, et telle est la cause qui entrave la consommation des hydrates de carbone et le vice originel du métabolisme qui commande l'hyperglycémie. Par contre, le pouvoir glycolytique du sang augmente, à la suite de diverses excitations du pancréas (faradisation de ses nerfs, par exemple).

Parmi les nombreuses objections formulées contre cette théorie, il n'y a pas, selon nous, à retenir celles des auteurs (Arthus, Minkowski) qui n'ont vu dans la glycolyse *in vitro* qu'un processus *post mortem*. Nous pouvons admettre aujourd'hui qu'on est bien en présence d'un phénomène vital se rapportant aux éléments figurés du sang et à l'intégrité de leur structure, et qu'il s'agit d'une destruction du glycose en acide lactique. Mais des réserves s'imposent encore sur sa signification pour la théorie du diabète. L'affirmation que le pouvoir glycolytique du sang est abaissé dans le diabète, a été vérifiée par les uns (De Meyer, Vandeput), contestée par d'autres. De Meyer a préparé un sérum antiglycolytique qui, injecté à l'animal normal, provoquait l'hyperglycémie et la glycosurie. D'autre part, de sérieuses critiques ont été adressées à Lépine sur sa manière d'évaluer l'intensité de la glycolyse d'après la perte pour cent de sucre (Kraus, Minkowski, Hédon), un sang riche en sucre, comme le sang diabétique, présentant nécessairement de cette façon une glycolyse moindre qu'un sang normal, quoique la quantité de sucre disparue en valeur absolue puisse être la même dans les deux sangs, et même supérieure dans le sang diabétique. Cette critique a été reprise plus récemment par Rona et Wilenko qui ont insisté en outre sur ce que des résultats comparables ne peuvent être obtenus que si la glycolyse dans le sang s'effectue toujours au même p^H et pour une égale concentration initiale de sucre. Par une méthode tenant compte de ces conditions, instituée par Mauriac, la comparaison du pouvoir glycolytique du sang du chien normal et dépancréaté sur une solution de glycose montra à Nitzescu et Popescu-Inotesti que la capacité glycolytique est réellement diminuée après l'extirpation du pancréas. Pour le diabète de l'homme il n'en serait pas de même (Mauriac et Servantie, Cajori et Crouter, Tolstoï). Dans le sang diabétique gardé aseptiquement à 38°, le sucre libre disparaît d'une manière continue, avec une vitesse variable suivant les cas ; le sucre protéidique peut augmenter ou diminuer, mais le sucre total diminue toujours (Bierry, Rathery et Kourilsky).

Que conclure ? Le fait important paraît être que la glycolyse *in vitro*, existe encore, quoique sans doute diminuée, dans le sang du chien dépancréaté, et que par conséquent c'est un processus pour lequel la

sécrétion pancréatique n'est pas absolument nécessaire. D'autre part, Eadie, Macleod et Noble ont vu que l'addition d'insuline au sang *in vitro* n'influence pas la vitesse de glycolyse, ce qui a été confirmé par Nitzescu. Ce fait négatif est généralement admis, sauf par quelques auteurs, comme Kaufmann-Cosla et J. Roche qui ont vu que l'addition d'insuline au sang défibriné de porc augmente nettement la glycolyse et la production d'acide carbonique.

La glycolyse sanguine perd de ce fait de son intérêt. C'est d'ailleurs la glycolyse dans les tissus, siège des oxydations, qui représente le phénomène essentiel.

B. — La glycolyse dans les tissus et organes

Dosages comparatifs du sucre sanguin dans une artère et une veine, perfusion de sang défibriné ou de sérums artificiels à travers les vaisseaux d'un membre ou d'un muscle comme le cœur, observations sur la chute du sucre sanguin chez les animaux à foie extirpé ou complètement éviscérés, action du travail musculaire sur la vitesse de consommation du sucre, action du tissu musculaire *in vitro* sur la glycolyse, telles sont les méthodes qui ont été employées pour tâcher de résoudre cette question, en comparant les résultats obtenus chez les animaux normaux et dépancréatés, ou ceux que donnaient les mêmes expériences avec ou sans intervention de l'insuline. Labeur énorme, expériences innombrables qui ne pourront pas être toutes rapportées ici. Nous en indiquerons seulement les principales données (1).

Bien qu'on soit conduit par le raisonnement et l'interprétation logique des faits à admettre que le trouble fondamental dans le diabète est un défaut ou une diminution de glycolyse tissulaire, et bien qu'aussi l'insuffisance glycolytique se laisse déceler chez l'animal vivant et chez l'homme par des épreuves cliniques relativement simples (Achard et collaborateurs), il est singulier que l'on ne puisse arriver par aucune des méthodes qui viennent d'être énumérées à en donner une démonstration absolument parfaite, et que beaucoup de résultats paraissent même en contradiction avec la théorie.

Malgré les perfectionnements récents apportés aux procédés de dosage du sucre sanguin, il est douteux que le problème puisse être résolu par la méthode de l'analyse comparée du sang artériel et veineux. Les divergences entre les expérimentateurs sont ici très nombreuses, et il semble impossible de tirer aucune conclusion ferme de toutes ces données

(1) Une revue très riche en documents et indications bibliographiques sur la sécrétion interne du pancréas et l'insuline, a été publiée par E. J. Lesser dans *Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere*, IX, 1925. Nous lui avons fait de larges emprunts. On lira aussi avec profit la conférence de A. Choay : Hypothèses sur la nature de la sécrétion interne du pancréas et sur le mécanisme de son action, *in Bull. de la Soc. de Chimie biologique*, t. VIII, n° 8, 1926.

contradictoires. Le sang veineux fémoral chez un chien dépancréaté, ne paraît pas présenter une différence en sucre sur celui de l'artère moindre que dans la normale, comme l'ont vu Chauveau et Kaufmann ; on trouve souvent une égalité entre les deux sangs, mais parfois aussi un excès de sucre dans la veine. Mauriac et Aubertin pensant que ces variations proviennent de ce que les muscles, réservoirs de glycogène, peuvent aussi bien déverser du sucre dans la circulation que lui en prendre pour l'emmagasiner ou le brûler, ont trouvé préférable d'évaluer la glycémie à l'entrée et à la sortie d'organes tels que le rein, la rate, l'intestin. Ils ont constaté que la perte de sucre dans le sang, après son passage à travers les organes, est généralement aussi importante chez le chien dépancréaté que chez le normal, et que l'action hypoglycémiante de l'insuline se produit sans modifier les rapports existant normalement entre les taux de sucre du sang artériel et veineux ; aussi estiment-ils qu'à moins de preuves contraires à fournir, l'hyperglycémie du chien dépancréaté ne relève pas d'une diminution de la glycolyse tissulaire. Cependant, d'autres auteurs, comme Cori et collaborateurs, ont observé que sous l'action de l'insuline la teneur en sucre de la veine fémorale baisse plus fortement que celle de l'artère. Frank, Nothmann et Wagner, tout en constatant que chez le chien dépancréaté le sang veineux fémoral peut contenir plus de sucre que le sang artériel, ont vu aussi que l'insuline fait baisser plus fortement le sucre dans la veine que dans l'artère.

Il semble que les expériences de perfusion à travers les organes devraient fournir des résultats plus démonstratifs, mais il n'en est rien. Lépine et Barral en pratiquant une circulation artificielle dans une patte de chien constatèrent qu'en une heure le sang normal perdait 60 o/o de son sucre, alors que le sang diabétique n'en perdait pas même 30 o/o. Mais on peut appliquer à cette expérience les mêmes critiques que celles formulées plus haut pour la glycolyse sanguine. Landsberg n'eut qu'un résultat négatif en comparant la perte en sucre du sang par perfusion d'un membre postérieur de chien normal et de chien dépancréaté.

Il y a un muscle qui se prête plus particulièrement à cette sorte de recherches : c'est le myocarde. Et il parut tout d'abord que les expériences de Knowlton et Starling donnaient la preuve que la consommation du sucre est moindre dans un cœur de chien diabétique que dans un cœur normal, et que la quantité de sucre qui disparaît du liquide de perfusion s'accroît, lorsque ce liquide est additionné d'un extrait de pancréas. Une observation de Clarke était conforme à ce résultat : le liquide de perfusion ayant passé au préalable à travers un pancréas devenait plus actif sur le cœur pour la consommation du sucre. Mais Starling revint ultérieurement sur sa conclusion ; avec Patterson, il trouva que la diminution du sucre du liquide de perfusion n'est pas très différente pour les cœurs d'animaux diabétiques et normaux, et l'augmentation de la consommation du sucre après addition d'extrait de pancréas provenait de ce que, dans ces conditions, le cœur accélérait son allure.

L'expérience n'est d'ailleurs pas simple, parce que le cœur en activité ne consomme pas seulement le sucre du liquide de perfusion, mais encore celui qui provient de sa réserve de glycogène, et Cruickshank montra que le myocarde des animaux diabétiques est plus riche en glycogène que celui des normaux. Cependant plus tard Starling et Evans étudiant les échanges gazeux d'une préparation cardio-pulmonaire en activité, trouvèrent que le quotient respiratoire moyen pour les préparations diabétiques était notablement inférieur à celui des préparations normales (0,708 contre 0,85), ce qui indiquerait un abaissement de la consommation du sucre dans le cœur diabétique. Mais on ne peut tirer qu'avec une grande prudence une conclusion de cette sorte d'après la valeur que prend le quotient respiratoire dans de telles expériences sur des organes excisés.

Ces expériences sur le cœur isolé ont été répétées aussi avec l'insuline. Hepburn et Latchford avec le cœur du lapin en perfusion coronaire, ont vu que l'addition d'insuline au liquide de Locke produisait un accroissement de la consommation du sucre. Burn et Dale constatèrent le même fait avec des cœurs de lapin et de chat, et pour eux l'augmentation de fréquence des battements ne suffit pas pour l'expliquer; ils estimèrent en outre dans ces expériences le CO^2 exhalé; avec l'insuline la quantité de CO^2 trouvée était plus petite que celle qui correspondait au sucre consommé, fait indiquant qu'une partie du sucre disparu avait dû se transformer en une autre substance organique.

Ces dernières expériences démontreraient donc l'influence de la sécrétion interne du pancréas sur la glycolyse musculaire. Cependant Plattner travaillant sur des préparations cardio-pulmonaires de chien, d'après la technique de Starling, ne trouva une augmentation de la consommation du sucre sous l'action de l'insuline que lorsque se produisait une augmentation de fréquence des battements cardiaques : glycolyse et nombre des battements s'élevaient alors parallèlement.

Malgré ces restrictions, nous conclurions volontiers que l'insuline augmente la vitesse de consommation du sucre par le cœur isolé (une augmentation de la dépense d'énergie se liant naturellement à une augmentation des oxydations), si Cousy, opérant aseptiquement pour écarter les influences microbiennes qui, d'après lui ne sont pas ici négligeables, n'avait pas annoncé récemment qu'en milieu stérile, l'addition d'insuline *inhibe* la glycolyse du cœur du lapin ; il est vrai qu'il paraît avoir employé de fortes doses d'insuline; cependant son expérience oblige à de nouvelles recherches de contrôle.

Après l'exclusion du foie de la circulation chez un animal dépancréaté, le sucre du sang diminue progressivement tout comme chez un animal normal, mais diminue-t-il avec la même vitesse que chez ce dernier ? Ce sont les expériences de Mann et Magath (*loc. cit.*) qui sont le plus instructives à cet égard. Ces auteurs ont en effet réalisé l'hépatectomie totale chez le chien dans de meilleures conditions qu'on ne

l'avait fait jusqu'à eux, en établissant préalablement à l'opération une fistule d'Eck avec ligature de la veine cave au-dessus, dans un premier temps, et la ligature de la veine porte dans un second temps. Chez un chien normal ainsi préparé, le taux du sucre du sang, après hépatectomie, tombe par exemple en cinq heures de 0,1 0/0 à 0,04 0/0, et à ce moment apparaissent les premières convulsions (convulsions hypoglycémiques). La quantité de sucre disparue de 100 grammes de sang, dans cet intervalle de temps est de 60 milligrammes. Or, si l'animal a subi la pancréatectomie quelques heures avant que son foie soit enlevé, on voit après l'hépatectomie que le sucre sanguin baisse fortement, mais que les convulsions apparaissent plus tôt, et à un moment où le taux de sucre dans le sang est encore supernormal (0,14 à 0,2 0/0). Par exemple, chez un chien dont le pancréas avait été extirpé 96 heures auparavant, l'hépatectomie fit tomber le taux du sucre sanguin de 0,44 0/0 à 0,14 0/0 en quatre heures et demie, et dans ce temps la quantité de sucre disparue de 100 grammes de sang, jusqu'à l'apparition des symptômes convulsifs, était de 300 milligrammes. Ce dernier chiffre semble indiquer que la rapidité de la glycolyse a été ici cinq fois plus grande que chez l'animal normal. Mais il faut remarquer que le sucre disparu du sang ne peut être pris comme mesure du sucre disparaissant de l'animal que si la teneur en glycogène des organes est très faible; c'est le cas chez l'animal dépancréaté, mais non chez le normal. En prenant pour base le taux du sucre sanguin auquel se montrent les convulsions, et en admettant que celles-ci n'apparaissent que lorsque la vitesse de destruction du sucre dans les tissus tombe au-dessous d'une certaine mesure, on a été conduit à voir dans le fait que ces convulsions débutent chez le dépancréaté pour un taux de sucre encore très élevé, un indice que chez lui la vitesse de destruction du sucre est diminuée. Mais les convulsions qui surviennent précocement chez l'animal dépancréaté et hépatectomisé, relèvent-elles bien uniquement de cette cause ? En tous cas nous ferons remarquer qu'on n'observe point de convulsions, lorsque chez un chien dépancréaté diabétique, on ramène la glycémie à un taux normal par une administration de phlorizine, qui cependant aggrave le diabète.

Un autre fait qui résulte des expériences de Mann et Magath, c'est que une injection d'insuline abaisse le sucre du sang beaucoup plus rapidement que ne le fait l'hépatectomie, et que chez un animal privé de son foie elle accélère la vitesse de chute du sucre sanguin. Cette importante constatation montre que l'insuline a un point d'attaque autre que le foie.

Il en est de même chez les animaux éviscérés. D'après Macleod et Pearce, le sucre est consommé chez les dépancréatés éviscérés dans la même proportion que chez les témoins. Burn et Dale sur des préparations de chats décapités, éviscérés, recevant une lente injection de sucre dans une veine, pour compenser la chute continuelle du sucre sanguin, évaluèrent les échanges gazeux. Le quotient respiratoire était égal à 1. Le résultat fut absolument le même pour des préparations pro-

venant de chats qui avaient subi la pancréatectomie totale deux jours auparavant. La capacité de consommer le dextrose était donc conservée ; cependant la préparation diabétique montrait une vitesse des oxydations inférieure à la normale, par rapport à la hauteur du sucre sanguin. En faisant agir l'insuline sur ces préparations, consistant essentiellement en muscles, poumons et cœur, Burn et Dale virent que son action se manifestait sur le sucre sanguin tout comme chez l'animal normal, ce qui tend à prouver que l'organe principal d'attaque de l'insuline est le muscle strié. Ils constatèrent en outre que l'insuline accélérait l'oxydation du sucre, sans modifier le quotient respiratoire qui restait égal à 1.

Dans le travail musculaire, la consommation du sucre par le muscle est naturellement augmentée. En est-il de même chez l'animal dépancréaté ? Mohr en faisant travailler dans une roue un chien dépancréaté aurait constaté une élévation du quotient respiratoire au-dessus de 0,8. Mais Seo étudiant l'influence du travail sur l'intensité de la glycosurie, et la valeur du quotient D : N, trouva que si chez le chien incomplètement dépancréaté, une diminution d'excrétion du sucre apparaissait comme conséquence de l'activité musculaire, il n'en était plus de même chez l'animal totalement dépancréaté. Dans ce dernier cas, lorsque survient une augmentation du besoin d'énergie, il se produit une augmentation de la formation de sucre aux dépens des protéiques, et la conséquence peut en être un accroissement de l'intensité de la glycosurie. Une élévation de la consommation du sucre par le travail musculaire ne paraît donc possible que s'il existe encore un fonctionnement de tissu pancréatique. Le sucre du sang baisserait pendant la période de travail chez le chien dépancréaté bien nourri, tandis qu'il s'éléverait chez l'animal à jeun (Mackenzie). Cet abaissement de la glycémie sous l'action du travail musculaire, décelable chez les animaux faiblement diabétiques, se perdrait avec l'augmentation de gravité du diabète (Allen). D'autre part, en analysant comparativement la teneur en hydrates de carbone des muscles d'une extrémité postérieure de chien normal et dépancréaté, après de fortes contractions tétaniques déterminées par excitation faradique, Forschbach et Schæffer trouvèrent une forte diminution chez le normal et le maintien à peu près intégral de la totalité des hydrates de carbone chez le diabétique, et ils conclurent que cette constatation rend fort probable que le muscle diabétique est incapable de s'attaquer au glycose. Il n'est pas besoin de souligner combien ces données sont en désaccord avec nos idées actuelles sur l'origine de l'énergie pour la contraction musculaire, et de déclarer que de nouvelles recherches s'imposent encore avant d'admettre que les processus fournissant cette énergie chez le diabétique sont différents de ceux de l'état normal. Pour ce qui concerne l'insuline, son action favorisante sur le travail musculaire est des plus nettes ; il n'y a pour s'en convaincre qu'à observer à ce point de vue un chien dépancréaté que l'on traite par l'insuline.

Reste encore à considérer les résultats des expériences de glycolyse dans le muscle *in vitro*. On n'accorde plus aujourd'hui d'importance aux anciennes expériences de Conheim sur la glycolyse dans les sucs musculaires de presse, additionnés ou non d'extraits pancréatiques, mais seulement aux expériences instituées sur des muscles divisés en petits fragments. Toute division d'un muscle entraîne immédiatement une formation d'acide lactique, que l'on évite en opérant à froid (Fletchner et Hopkins). La technique de Parnas, améliorée par Meyerhof, qui tient compte de ces conditions, a conduit à la théorie mentionnée plus haut (p. 70) sur le rôle de l'acide lactique dans la contraction musculaire et la resynthèse du glycogène. Pour ce qui concerne une modification possible de ce processus dans le muscle diabétique, les expériences de Parnas et de Lesser, où les hydrates de carbone totaux du muscle furent estimés, ne la démontrent point. Parnas a vu que chez la grenouille dépancréatée diabétique, le muscle excisé consomme des hydrates de carbone pendant le repos comme pendant le travail dans la même mesure que le muscle normal, et que l'acide lactique formé est brûlé dans le muscle ; mais le degré d'action mécanique de la combustion d'hydrates de carbone serait moindre que dans l'état normal. De même Lesser trouva que la glycolyse dans le muscle excisé de grenouille diabétique (après destruction de la structure par immersion dans eau distillée) était de même ordre de grandeur qu'à l'état normal. Il n'y a guère à supposer que ce résultat fût dû à la persistance d'une certaine quantité d'hormone pancréatique dans le muscle, car la pancréatectomie avait été pratiquée très longtemps auparavant. Ces expériences montrent donc nettement, du moins pour les animaux à sang froid, que la transformation des hydrates de carbone dans le muscle strié peut avoir lieu sans présence de l'hormone pancréatique. Mais on ne comprend guère pourquoi dans leurs expériences comparatives entre grenouilles normales et dépancréatées, Parnas et Lesser n'ont trouvé aucune différence dans la vitesse de destruction du glycose.

Que produit maintenant l'insuline dans ces conditions d'analyse *in vitro* ? D'après Mauriac et Aubertin la glycolyse *in vitro* des tissus de chiens diabétiques n'est pas diminuée, et on n'observerait point son augmentation après une injection d'insuline à l'animal ; d'autre part l'insuline ajoutée au mélange organe plus solution sucrée, ne modifie en rien la glycolyse. Cependant Ahlgren en se servant de la méthode de décoloration du bleu de méthylène (selon Thunberg), a trouvé que l'addition d'insuline à un hachis de muscle plus glycose, accélère la vitesse de décoloration, ce qui serait la preuve d'une action de renforcement sur les processus d'oxydation. Les tissus d'animaux complètement dépancréatés n'ont qu'un très faible pouvoir de décolorer le bleu de méthylène en présence de glycose, mais ils acquièrent ce pouvoir quand l'insuline est ajoutée. Ces résultats ont été contestés par Nitzescu et Cosma, niés également par Cloedt et Canneyt qui se sont servis de la méthode au nitrobenzol, mais Ahlgren a réfuté ces objections. Brahme a

cherché à les vérifier à l'aide du microspiromètre de Thunberg : le Q. R. = 1 ne se modifiait pas par addition d'insuline au mélange muscle-glycose, mais la vitesse des oxydations augmentait jusqu'à 40 o/o. Des augmentations de cette vitesse jusqu'à 420 o/o observées par Büchner et Grafe pour de fortes doses de glycose et insuline, relèvent peut-être d'erreurs d'expériences, car ces auteurs indiquent des quotients respiratoires de 0,6 — 0,7, alors qu'on sait par les expériences de Meyerhof que le quotient respiratoire du muscle excisé dans l'oxygène est toujours égal à 1.

Mentionnons encore que Neuberg, Gottschalk et Strauss ont constaté une forte augmentation (de 100 à 400 o/o) de la formation d'aldéhyde acétique sous l'action de l'insuline dans une bouillie de foie *in vitro*, renforcée encore par l'addition d'hydrates de carbone et notamment de glycogène ; et cette formation d'aldéhyde acétique est considérée comme une preuve de l'augmentation par l'insuline de l'oxydation des hydrates de carbone et en particulier de l'acide lactique, parce que l'aldéhyde acétique est, d'après Embden et Laqueur un produit intermédiaire dans l'oxydation de l'acide lactique.

Tout cet exposé de faits donne l'impression qu'il est bien difficile de conclure. Nous pouvons cependant, pensons-nous, admettre comme suffisamment bien établi qu'en l'absence totale de la sécrétion interne du pancréas, une consommation de sucre par les tissus continue à s'effectuer, notamment dans les muscles, et cela encore très probablement suivant les processus chimiques normaux, mais que la vitesse de l'oxydation du sucre est vraisemblablement diminuée dans une certaine mesure, et qu'elle tend vers son niveau normal sous l'action de l'insuline. Voyons maintenant si l'étude de l'action de l'insuline chez l'animal total, normal et diabétique, corrobore cette conclusion.

C. — Mécanisme d'action de l'insuline chez l'animal normal et diabétique

Une injection d'insuline à un animal normal crée un état d'hyperinsulinémie. Sous son action, le sucre du sang diminue ; cette hypoglycémie provient de ce que dans les tissus il se produit un « vide de sucre » (Macleod), par quoi le sucre sanguin est soutiré plus vite qu'il n'en est fourni en compensation par l'hydrolyse des réserves de glycogène. Que le sucre disparaît non seulement du sang mais aussi des tissus, c'est ce que prouve l'analyse de souris totales insulinées (Bissinger, Lesser et Zipf).

Mais comment se produit ce vide de sucre dans les tissus ? Que devient le sucre disparu ? Quel effet a l'insuline sur l'intensité et la nature des oxydations, et sur la production de chaleur ?

La réponse que Macleod crut d'abord devoir donner à ces questions fut que le sucre disparu sous l'action de l'insuline n'est ni oxydé en CO^2

et H^2O, ni polymérisé en glycogène, mais transformé en une autre substance non réductrice.

Cependant les expériences de Dale montrèrent que, après injection d'insuline, si l'intensité des oxydations n'est pas notablement modifiée, on observe du moins que la plus grande partie de l'oxygène consommé sert à la combustion des hydrates de carbone. En d'autres termes, le quotient respiratoire s'élève, tandis que la consommation de O^2 ne varie guère. Cela indique, d'après Dale, que le vide de sucre doit être rapporté à une consommation augmentée de glycose. Les expériences de Kellaway et Hughes sur l'homme sont conformes à cette notion. De même Krogh, sur lapins normaux curarisés, observa aussi cette élévation du quotient respiratoire sous l'action de l'insuline, sans modification du métabolisme d'ensemble ; et il pense donc lui aussi, que la modification qui apparaît n'est pas quantitative, mais qualitative, et indique une augmentation de la combustion des hydrates de carbone. Ce qui change donc, c'est l'incidence des oxydations et non leur intensité globale.

Les recherches ultérieures de nombreux auteurs, Dixon, Eadie, Macleod et Pember (chien et lapin), Hawley et Murlin (lapin), Weiss et Reiss (lapin), Gabbe (rats), Lesser (souris), sont concordantes sur ce fait que dans une première période après l'administration d'insuline chez l'animal à jeun, le quotient respiratoire s'élève d'abord très vite, pour ensuite s'abaisser à sa valeur première. Quant à l'intensité des oxydations, on a pu observer un accroissement chez le chien dans une période avancée, tandis que cette élévation manque généralement chez le lapin. D'ailleurs, la dose d'insuline influe énormément sur les résultats : des doses toxiques abaissent la vitesse des oxydations et amènent l'hypothermie (Dudley et collab.). En injectant comparativement à des souris du sucre, et d'autre part du sucre avec insuline, Lesser trouva que le quotient respiratoire dans tous les cas se maintenait à une plus grande hauteur chez les animaux ayant reçu l'insuline.

Quant à l'élévation du quotient respiratoire chez l'animal dépancréaté, de même que chez l'homme diabétique sous l'action de l'insuline, elle est très frappante (Banting et collab.).

Il y a donc d'après cela, sous l'action de l'insuline, une augmentation de la combustion des hydrates de carbone. Elle n'a pas été reconnue, il est vrai, par certains auteurs, comme Heymans et Matton ; mais ils n'ont dosé que le CO^2 exhalé et employé des doses énormes d'insuline. Cette augmentation ne signifie pas d'ailleurs que le calorimètre traduira le fait par une augmentation notable de la production de chaleur, puisque d'autre part la consommation de O^2 n'est pas sensiblement modifiée, et que d'autres substances du corps ont pu être épargnées. Noyons, Bouckaert et Sierens n'ont observé aucune modification de la production de chaleur, ou seulement une légère élévation chez le lapin insuliné.

Mais maintenant cette augmentation de combustion peut-elle rendre compte de la quantité de sucre disparue du corps de l'animal insuliné ? Il s'en faut de beaucoup. Bouckaert et Stricker injectent lentement à

un lapin placé dans le calorimètre de Noyons, 3 unités d'insuline et 4 grammes de glycose par kilogramme d'animal et par heure ; au bout de deux heures, quand commençait à se manifester l'hypoglycémie, la quantité de sucre injectée représentait 63 calories ; si l'animal avait brûlé ce sucre, l'augmentation de la production de chaleur aurait été de plus de 500 o/o ; or elle atteignait à peine 10,7 o/o. Du sucre disparu il n'avait donc pu être brûlé qu'une faible fraction (1/5e environ). Dans les expériences de Burn et Dale sur chats éviscérés (*loc. cit.*), quand la préparation recevait une lente injection de sucre et insuline, la vitesse des oxydations s'élevait en moyenne dans le rapport de 100 à 122. Mais la quantité d'oxygène que le calcul indiquait comme nécessaire pour brûler le sucre disparu était notablement supérieure à la quantité de O^2 réellement consommée qu'indiquait l'expérience. Au maximum il n'était brûlé qu'une molécule de sucre pour trois de disparues.

La question se pose alors de savoir ce qu'est devenu ce sucre qui n'a pas été oxydé. On doit se demander d'abord s'il n'a pas été polymérisé en glycogène.

L'influence de l'insuline sur la formation et le dépôt de glycogène dans les tissus, et notamment le foie, ne se discute pas pour l'animal dépancréaté diabétique. Non seulement un chien dépancréaté insuliné, qui reçoit des hydrates de carbone, récupère la fonction zoamylique (Banting et collab., *loc. cit.*, p. 63), mais encore on peut observer qu'il est capable d'accumuler une petite quantité de glycogène dans son foie, même dans l'état d'inanition le plus avancé, sous l'action d'une dose d'insuline hypoglycémiante (Hédon).

Pour l'animal normal la question est plus complexe, et tout d'abord il semble que l'insuline ait une action inverse et qu'elle vide les dépôts de glycogène. Dans les séries de Macleod, de Dudley et Marian, les lapins insulinés présentaient moins de glycogène dans leur foie que les témoins soumis aux mêmes conditions d'alimentation antérieure et de jeûne. Ce résultat est interprété d'ailleurs logiquement par Macleod : le vide de sucre des tissus détermine par voie nerveuse un appel au foie pour rétablir l'équilibre glycémique, et par là se produit une accélération du processus glycogénolytique. Mais on conçoit qu'il ne doit plus en être de même si l'on fournit à l'animal, en même temps que l'insuline une quantité de sucre suffisante pour prévenir l'hypoglycémie, si d'autre part les doses d'insuline sont petites et proportionnées aux doses de sucre. Pour ces dernières conditions, les expériences de Allan montrent en effet que le métabolisme du sucre sous l'action de l'insuline est beaucoup plus fortement influencé par des doses croissantes de sucre à transformer que par des doses croissantes d'insuline, celle-ci se comportant, à ce point de vue, à la manière d'une enzyme. En outre, le temps écoulé depuis l'injection d'insuline est un facteur important, de sorte que les conditions au bout de trois ou quatre heures ne sont plus les mêmes que dans les premières heures. En tenant compte de ces considérations, les conclusions deviennent tout autres que celles de

Macleod. Des expériences de nombreux auteurs, Cori et Pucher, Bissinger, celles de Collazo, Händel et Rubino, confirmées par Carasco Formiguera et Puche, montrent que l'insuline chez l'animal normal peut laisser intactes les réserves de glycogène ou même les accroître. Par là disparaît l'antinomie apparente entre normal et diabétique.

D'autre part, chez des lapins à foie dépouillé de glycogène par un jeûne de 24 heures, Meyenburg a vu que le traitement à l'insuline augmente le glycogène hépatique par rapport aux témoins. De même Hédon constate que chez un lapin normal soumis à une inanition prolongée, de manière à réduire à l'état de traces le glycogène hépatique, une injection d'insuline, loin de dépouiller le foie totalement, fait apparaître au contraire dans cet organe une quantité notable de glycogène, preuve indubitable de la puissance de l'insuline dans le processus de synthèse de cet hydrate de carbone aux dépens de matériaux endogènes.

Mais la question du sort du sucre disparu chez l'animal qui a reçu une forte dose d'insuline et de glucose n'en est pas pour autant élucidée. Car, dans de telles conditions on trouverait encore, d'après de nombreux auteurs, un déficit de sucre qui n'a été ni oxydé ni converti en glycogène, par quoi l'opinion de Macleod resterait fondée que le sucre disparu a pris, pour une partie du moins, une forme qui n'est plus décelable par les réactifs du sucre. Et l'on apporte, en faveur de cette vue, les résultats d'expériences de certains auteurs, comme Bang, dans lesquelles lorsque le corps entier d'un animal est analysé pour sa teneur en sucre et glycogène, quelques minutes seulement après une injection de glycose dans le torrent circulatoire, il est impossible de retrouver plus de 70 o/o du glycose injecté.

Quelle peut bien être la substance néoformée ? Est-ce de la graisse ? Les expériences de Pember et Dixon qui trouvèrent que parfois le quotient respiratoire peut s'élever au-dessus de l'unité sous l'action de l'insuline, témoigneraient dans ce sens. Mais Burn et Dale n'observèrent pas cette élévation du quotient respiratoire sur leurs préparations éviscérées, et d'autre part Dudley et Marrian par l'examen chimique des foies de souris insulinées et de témoins, ne purent déceler aucune différence ni dans la teneur totale en graisse, ni dans l'indice d'iode des acides gras, montrant par là que si l'insuline cause une réduction des hydrates de carbone en graisse, ce processus n'a pas du moins lieu dans le foie.

Est-ce de l'acide lactique ? Briggs, Kœchig, Doisy et Weber ont trouvé une augmentation de la teneur en acide lactique dans le sang du chien insuliné pour une forte hypoglycémie. Kuhn et Baur chez la chèvre observèrent aussi cette élévation de l'acide lactique et des ions H du sang, dans une première période, mais au contraire une chute de l'acide lactique et une alcalose pour un état plus prolongé d'hypoglycémie. Servantie n'a pu déceler cette élévation de l'acide lactique, et, d'accord avec Anrep et Cannan, il considère que l'acide lactique augmente ou

diminue avec l'augmentation ou la diminution de l'alcalinité du sang ; et sous l'action de l'insuline la réserve alcaline diminue.

On a pensé aussi au lactacidogène, complexe hexose-phosphorique, qui, d'après Embden représenterait une forme que prend le sucre dans le muscle. En fait Harrop et Benedict ont trouvé une diminution de la teneur en ions phosphore dans le sang sous l'action de l'insuline, et envisagé une transformation possible du glycose en un complexe phosphoré. D'autres auteurs, comme Winter et Smith, ont vu aussi que l'insuline chez le lapin produit une diminution rapide du phosphore inorganique du sang. D'après cela, Audova et Wagner ont essayé de démontrer que l'insuline augmente le lactacidogène du muscle. Tandis que Collazo et collab. avaient trouvé que *in vitro* dans le muscle excisé et haché le lactacidogène diminue en présence d'insuline, Audova et Wagner observèrent le fait inverse sur l'animal vivant. Dans la plupart de leurs expériences l'analyse du muscle gastrocnémien de lapin montra que l'insuline provoque une augmentation du phosphore lactacidogène dans une mesure considérable et suffisante pour rendre compte de la disparition du glycose sanguin.

Cependant les travaux les plus récents permettent de présenter la question autrement. Si le lactacidogène se forme réellement dans le muscle, ce ne peut être qu'une substance de passage, et il ne s'y accumule point sous l'action de l'insuline, d'après Macleod et ses collaborateurs. L'analyse comparative, selon la méthode d'Embden, de la teneur en lactacidogène des muscles de lapins injectés d'insuline ou d'insuline et glycose, et des muscles d'animaux témoins, non seulement ne décèle pas une augmentation de lactacidogène, mais montre plutôt une légère diminution. Et quant à l'acide lactique, il diminue nettement dans les muscles de l'animal insuliné (Dudley et autres auteurs).

De même chez le chat décérébré, éviscéré ou non, Best, Hoet et Marks, tout en constatant, comme leurs prédécesseurs, que sous l'action de l'insuline la teneur en phosphate inorganique du sang diminue, même quand on maintient le taux du sucre sanguin à un niveau élevé par une infusion continue de glycose dans les veines, ne purent cependant déceler aucune modification significative de la teneur en lactacidogène des muscles. Par contre ils constatèrent par analyse comparative de deux muscles symétriques des membres postérieurs, pris l'un comme témoin avant l'injection d'insuline, l'autre à la fin de l'expérience, que la teneur en glycogène du muscle augmente notablement, et qu'une grande partie du glycose qui disparaît de la préparation se retrouve comme glycogène ; même quand on laissait l'hypoglycémie s'établir pendant 1 à 3 heures, les muscles squelettiques au repos de l'animal spinal ne perdaient pas sensiblement de glycogène. La diminution ou la disparition complète du glycogène musculaire des lapins intoxiqués par de fortes doses d'insuline, relèvent principalement des convulsions ; en effet chez le lapin hyperinsuliné, dont un nerf sciatique a été coupé au préalable, les muscles du côté sain après convulsions sont dépouillés de leur glycogène, tandis que

ceux de la patte énervée le conservent. Le glycogène, et non point le lactacidogène, est bien la forme de dépôt que prend le glycose disparu du corps de l'animal insuliné, et il n'y en a pas d'autres.

En effet les mêmes auteurs en collaboration avec Dale (1), ont montré sur la même préparation du chat spinal éviscéré, par la mesure simultanée de l'oxygène consommé et du glycogène formé, que la quantité de glycose qui disparaît de la préparation sous l'action de l'insuline est égale à la somme du glycogène déposé dans les muscles et du glycose oxydé, et que cette balance est conservée même quand le niveau du sucre sanguin est abaissé par ralentissement de la vitesse d'infusion du glycose. D'après ces auteurs, les effets de l'insuline en excès représentent seulement une exagération de ses effets physiologiques, et ils ne diffèrent pas chez l'animal normal de ce qu'ils sont chez le diabétique ; ils consistent d'une part dans une intensification des processus d'oxydation du glycose et de la formation du glycogène, et d'autre part dans une dépression du processus de néoglycogénie tirant le sucre des protéiques et peut-être des graisses. En raison de la restriction à un haut degré de ce dernier processus, on conçoit que l'animal normal hyperinsuliné puisse, au moment de la mort, présenter un épuisement complet de ses dépôts de glycogène.

Bissinger et Lesser (2) ont formulé des vues exactement semblables, d'après leurs expériences sur des souris, où se trouvaient combinés l'évaluation des échanges gazeux et le dosage des hydrates de carbone totaux du corps de l'animal, ainsi que celui du glycogène. Pour eux, il ne peut y avoir aucun doute que l'insuline accélère notablement à la fois l'oxydation du glycose et sa polymérisation en glycogène, et que, d'après cela, l'opinion de Macleod ne peut plus être soutenue. Ils considèrent que ces expériences viennent à l'appui de l'hypothèse qu'ils avaient déjà formulée antérieurement, à savoir que la fonction principale de l'insuline consiste à accélérer le « processus de Meyerhof », c'est-à-dire cette réaction couplée dans laquelle l'oxydation du glycose et la synthèse du glycogène sont liées l'une à l'autre, et qui joue un si grand rôle dans le fonctionnement musculaire. Cette hypothèse n'affirme d'ailleurs rien, comme le fait remarquer Lesser, ni sur le processus partiel qui est accéléré dans le processus de Meyerhof, ni sur son mécanisme intime.

Il est bien difficile en effet, dans l'état actuel de nos connaissances sur les étapes du métabolisme intermédiaire des hydrates de carbone, de préciser avec certitude le point d'attaque de l'insuline. Il se peut que celui-ci soit au niveau de la formation d'un éther hexose-phosphorique, analogue au lactacidogène trouvé par Harden et Young dans la levure

(1) The fate of the Sugar Disappearing under the action of Insulin. — Oxidation and storage of glucose under the action of Insulin. *Proceedings of the Royal Society* B, vol. 100, 1926.

(2) Bissinger et Lesser. Der Kohlehydratstoffweschel der Maus nach Injection von Zuckerlösungen und von Insulin. *Biochem. Zeitschr.*, 168, 1926. — Lesser. Die Pathogenese des Diabetes. *Krankheitsforschung*, vol. II, fasc. 6, 1926.

de bière. D'après Brugsh et ses collaborateurs, qui adoptent les schémas de Embden, Hill et Meyerhof, lorsque le glycose dans sa dégradation est arrivé à l'étape acide lactique, une partie de l'acide lactique est oxydée, et l'énergie dégagée permet à une autre partie de l'acide lactique de s'unir à l'acide phosphorique pour former un éther d'hexose qu'ils considèrent comme l'acide d-fructose-diphosphorique. Cette réaction couplée nécessiterait, outre la présence du phosphore inorganique, l'intermédiaire d'une diastase de synthèse, la phosphatèse, et ce serait sur cette diastase qu'agirait l'insuline pour l'activer, à la manière d'une co-diastase. Le reste du processus dans ses étapes synthétiques allant du lactacidogène au glycogène, en passant par un stade de libération d'acide phosphorique et de fructose, et de formation d'un polysaccharide lévogyre, ne nécessiterait pas l'intervention de l'insuline.

Beaucoup d'auteurs ont été séduits par cette hypothèse que l'insuline agirait en favorisant la formation du lactacidogène. Fleisch l'a prise comme base pour construire toute la théorie du diabète : le défaut de formation de lactacidogène, en l'absence d'insuline, entraînerait par contre-coup, et par le jeu des mécanismes régulateurs, tous les phénomènes diabétiques.

D. — Action de la sécrétion interne du pancréas sur le métabolisme hépatique

La théorie qui subordonne les troubles du métabolisme hépatique, en particulier l'azoamylie, au défaut de glycolyse tissulaire, n'a pas paru satisfaisante à beaucoup d'auteurs, pour qui la sécrétion interne du pancréas doit exercer une action régulatrice directe sur le foie. Nous avons déjà dit que pour Chauveau et Kaufmann il s'agirait d'une action frénatrice.

La glycogénolyse intense qui suit immédiatement l'extirpation du pancréas a été regardée par beaucoup comme une conséquence directe de l'absence de l'hormone pancréatique. On a aussi admis que la synthèse du glycogène dans le foie ne pouvait avoir lieu qu'avec l'intervention du pancréas. Sur quelles expériences sont appuyées ces vues ?

Pour la glycogénolyse, on sait qu'elle se produit spontanément dans le foie extirpé. Est-elle plus active pour le foie de l'animal dépancréaté ? Zuelzer par perfusion de foies de chiens diabétiques a trouvé que la vitesse de glycogénolyse était plus haute de 3-4 fois que pour le foie normal. Un tel résultat ne peut naturellement s'observer que dans les tous premiers moments du diabète, lorsque le foie est encore pourvu assez abondamment de glycogène. Aussi Lattes n'a-t-il pu constater cette augmentation de production de sucre par le foie diabétique appauvri en glycogène. Hinselmann observa aussi que le foie de chien diabétique excisé et abandonné à lui-même pendant quelques heures à 36°, hydrolysait 6 fois autant de glycogène que le normal ; mais il était nécessaire

que le foie fût pris une heure seulement après la pancréatectomie, car déjà après trois heures, dans les expériences de cet auteur, la réserve de glycogène avait fortement baissé.

Lesser et Zipf ont expérimenté sur la grenouille dont la réserve de glycogène disparaît beaucoup moins vite après l'extirpation du pancréas. Les foies d'animaux dépancréatés depuis deux jours donnèrent en perfusion 4-6 fois plus de sucre que les foies normaux témoins. Frölich et Pollak ont fait une constatation semblable sur le foie de tortue. La raison de ce fait serait, d'après Lesser et Zipf, que la diastase hépatique qui normalement est en partie adsorbée aux constituants structuraux de la cellule hépatique, passe en solution après la pancréatectomie, de sorte que son activité s'accroît, quoique sa quantité totale ne se modifie pas.

Il semble donc, d'après cela, que la glycogénolyse qui suit si rapidement la pancréatectomie est un effet direct du défaut d'une substance pancréatique agissant sur le foie, et par là s'expliquerait très logiquement la rapidité avec laquelle se développe l'hyperglycémie (Voy. aussi plus haut, p. 69).

Quelle est maintenant l'action de l'insuline sur ce processus? Macleod et Noble n'eurent qu'un résultat négatif sur le foie de tortue perfusé. On n'observa pas non plus que l'insuline ait exercé une influence sur la diminution du glycogène dans le foie des animaux à sang chaud excisé et haché. Même résultat négatif de Lesser et Zipf sur foie de grenouille. Cependant Issekutz après avoir injecté de l'insuline et du glycose à des grenouilles, enleva le foie 15 à 20 heures plus tard et l'étudia en perfusion au point de vue de la quantité de sucre formée, comparativement avec des foies d'animaux normaux; la quantité de glycogène étant à peu près la même dans les deux séries, il vit que la quantité de sucre abandonné au liquide de perfusion était notablement moindre avec le foie des animaux qui avaient été insulinés. Une telle action de l'insuline n'a pas encore été observée sur le foie des animaux à sang chaud en circulation artificielle. Lesser rapporte des expériences de Bernhard sur foies de rats irrigués par liquide de Ringer glycosé, où l'addition d'insuline n'eut pas d'effet. Cependant il est à remarquer que la glygénolyse hépatique *post mortem* paraît entravée à un certain degré chez les lapins normaux et les chiens diabétiques qui succombent à l'insuline (Hédon). Des recherches plus étendues sont encore nécessaires pour conclure.

A côté de cette augmentation de la vitesse de glycogénolyse dans le foie privé d'hormone pancréatique, dont on ne peut guère douter malgré les résultats négatifs avec l'insuline, existe-t-il, en outre, un défaut de synthèse du glycogène dans le foie, par déficit d'une action de la sécrétion interne du pancréas qui normalement agirait directement sur ce processus? De ce que le foie chez le dépancréaté ne peut plus constituer la moindre réserve de glycogène, on ne peut tirer la déduction que la cellule hépatique est devenue incapable d'effectuer cette synthèse; car il se pourrait que le glycogène aussitôt formé fut hydrolysé, et pour ce motif ne pût s'accumuler. Cependant, le fait que le lévulose peut occa-

sionner un dépôt de glycogène important (voy. p. 39) plaide plutôt en faveur de la conception que la synthèse du glycogène n'est plus possible avec les autres sucres. On ne saurait douter d'ailleurs que chez l'animal vivant la sécrétion interne du pancréas exerce une action favorisante sur le dépôt de glycogène hépatique, malgré les expériences contradictoires mentionnées plus haut. Mais maintenant c'est sur le foie excisé *in vitro* qu'il s'agit de savoir si la sécrétion interne du pancréas a une action sur cette synthèse. Si l'on s'en rapporte aux expériences de De Meyer, la réponse serait positive ; en perfusant comparativement avec des liquides sucrés contenant ou non un extrait pancréatique, des foies normaux et diabétiques, ou bien des lobes différents d'un même foie, De Meyer a constaté que la quantité de glycogène formé était plus grande dans les cas où le perfusat contenait des substances pancréatiques ; pour les foies de chiens dépancréatés, l'augmentation moyenne était de 60 o/o. On a objecté à ces expériences que les quantités de glycogène synthétisé étaient minimes en valeur absolue (32 milligrammes pour 100 grammes de foie), alors que dans des expériences semblables de Grube et de Barenscheen sur foies normaux de chats et chiens excisés, la synthèse du glycogène s'opérait dans une bien plus forte proportion, sans que l'hormone pancréatique fut nécessaire. Dans les expériences de Barenscheen, 10 à 15 o/o du sucre coulant à travers le foie étaient synthétisés en glycogène, tandis que dans celles de De Meyer la proportion n'atteignait que 0,3 o/o. Il faut noter cependant que dans les expériences de Barenscheen sur les foies excisés de chiens dépancréatés, aucune synthèse de glycogène n'était possible, tandis que De Meyer a obtenu un résultat positif dans ces conditions, grâce précisément à l'adjonction au perfusat d'un extrait pancréatique.

Quant à l'action de l'insuline sur ce processus, elle paraît nulle. Noble, sur foie de tortue, par perfusion comparée des deux lobes droit et gauche, n'a pas trouvé que l'insuline amenât un dépôt de glycogène. La question de savoir s'il en serait de même avec le foie des animaux à sang chaud doit être réservée, car nous n'avons pas encore d'expériences bien décisives sur ce point. Nous ne considérons pas comme absolument convaincantes celles de Brenckmann et Feuerbach qui trouvèrent régulièrement une diminution de glycogène dans le foie de chiens et chats perfusé avec du sang de bœuf additionné de fortes doses d'insuline (40 unités). A notre avis les expériences de De Meyer devraient être reprises avec l'insuline au moyen de techniques de perfusion du foie de grande précision, en employant le propre sang de l'animal et de faibles doses d'insuline. Des expériences de Bindi, en circulations doubles, suivant la technique de De Meyer, auraient d'ailleurs donné des résultats positifs.

On voit d'après tout cela que l'analyse expérimentale de l'action du produit de sécrétion interne du pancréas sur le foie laisse encore fort à désirer. Il se peut que cette sécrétion ait une action inhibante à la fois sur la glycogénolyse et la glyconéogénie, et une action adjuvante sur le processus de synthèse du glycogène, mais ce n'est pas encore bien

prouvé avec l'insuline. Le produit physiologique de sécrétion interne du pancréas renfermerait-il d'autres substances que l'insuline ? Ce n'est pas inadmissible. Peut-être même l'insuline n'est-elle pas simple ; pour Ambard, Schmidt et Arnolvevitch il faudrait admettre sa dualité, en raison des deux effets divergents qu'elle montre, sur la combustion du glycose d'une part, et la synthèse du glycogène d'autre part. On ne peut que mentionner ces hypothèses.

E. — Conclusions générales

Avant la découverte de l'insuline, on avait déjà admis que la sécrétion interne du pancréas favorise la consommation des hydrates de carbone (activation du pouvoir glycolytique des tissus), et le dépôt de glycogène dans les organes (action euzoamylique) ; ce n'était d'ailleurs là que la constatation des faits, et les essais d'explication ne comportaient guère que des hypothèses. Maintenant que nous avons en main l'insuline, nous ne sommes pas beaucoup plus avancés. La conclusion générale reste la même, mais le mécanisme d'action de l'insuline est encore obscur et très hypothétique. Nous savons cependant que l'on ne peut plus rapporter uniquement la cause du diabète pancréatique à un trouble du métabolisme hépatique qui tiendrait les autres phénomènes sous sa dépendance, ainsi que certains auteurs l'avaient supposé. L'insuline a un point d'attaque plus général, puisqu'elle exerce encore son action hypoglycémiante chez l'animal hépatectomisé. Ce point d'attaque est le système musculaire, et sans doute d'une manière plus étendue, tous les tissus contenant du glycogène.

L'hypothèse la plus vraisemblable est que l'insuline agit pour favoriser le processus couplé de l'oxydation du glycose et de la synthèse du glycogène (processus de Meyerhof), suivant les suggestions de Lesser. Et elle opérerait dans ce sens non comme une diastase, dont elle ne possède point les caractères essentiels, mais comme une « hormone », c'est-à-dire une substance excitatrice du métabolisme cellulaire, ou bien comme un « co-enzyme », c'est-à-dire une substance activant une diastase tissulaire, ainsi qu'on l'avait d'ailleurs déjà formulé avant son isolement.

La question de savoir si la fonction du pancréas pour le métabolisme du sucre est spécifique, c'est-à-dire si le pancréas est le seul organe du corps qui possède cette fonction, à l'exclusion de tout autre, doit être encore réservée. Minkowski tendait à la considérer comme spécifique, pensant qu'après l'exclusion totale du pancréas, toute consommation de glycose est impossible. Mais cette dernière supposition n'est guère admise actuellement, et la question se pose autrement ; on peut se demander si d'autres organes que le pancréas peuvent fournir de l'insuline par extraction, et si toute source d'insuline est tarie après l'extirpation totale du pancréas. Or, bien que le rendement en insuline soit plus élevé pour le pancréas que pour les autres organes, on a pu cependant retirer la

même substance à action hypoglycémiante d'autres tissus ou organes, comme sang, foie, cœur, muscles, et même en quantité relativement forte des glandes salivaires et du thymus. Cette insuline n'aurait-elle pas cependant une origine pancréatique? D'après Best et Scott, on retirerait encore de l'insuline des tissus et organes d'animaux dépancréatés et notamment des muscles. Cependant d'autres auteurs, comme Ashby, estiment qu'après la pancréatectomie, l'organisme se trouve dépouillé complètement d'insuline, ce qui est plus vraisemblable.

V. — RELATIONS ENTRE LE SYSTÈME NERVEUX ET LA SÉCRÉTION INTERNE DU PANCRÉAS

La sécrétion interne du pancréas doit être sans doute soumise à des influences nerveuses, qui pour une part interviennent dans le mécanisme de la régulation glycémique. On a aussi supposé que réciproquement l'hormone pancréatique pourrait agir directement sur les centres nerveux régulateurs de la glycémie (Chauveau et Kaufmann). Nous sommes ici sur un terrain peu solide et encore incomplètement défriché.

Il n'y a, pour se rendre compte de toutes les difficultés auxquelles on se heurte ici, qu'à se demander comment agit la piqûre du bulbe au point diabétique de Cl. Bernard, cette expérience typique qui montre si bien le rôle important que joue le système nerveux central dans la régulation glycémique. On sait que cette piqûre bulbaire ne produit plus son effet diabétique sur un animal dont le foie est dépouillé de glycogène, et qu'elle est aussi destituée de son action habituelle, si les nerfs splanchniques ont été coupés au préalable. C'est donc qu'elle influe sur la glycogénolyse hépatique par une action nerveuse transmise par les nerfs splanchniques. Mais comment? Est-ce par une action directe sur le foie? Or, selon Kaufmann, après section des nerfs du foie à leur entrée dans cet organe, opération qui à elle seule ne trouble pas la glycémie, la piqûre bulbaire exerce encore son effet hyperglycémiant. Est-ce sur le pancréas? Mais Hédon prouve que la piqûre du bulbe au point diabétique renforce toujours énormément l'hyperglycémie et la glycosurie du chien dépancréaté. Serait-ce alors par une action sur les capsules surrénales déterminant une décharge d'adrénaline? Mayer l'a cru, ayant constaté qu'après la double capsulectomie, chez le lapin, la piqûre du bulbe n'a plus d'effet. Mais Wertheimer et Battez ont obtenu un résultat positif, dans ces conditions, chez le chat et le chien. D'un autre côté la piqûre bulbaire ne produirait plus d'hyperglycémie sur un animal qui a subi au préalable l'énervation simultanée du foie et du pancréas, d'après Kaufmann. On voit, d'après ce simple exposé de faits, à quelle complexité de facteurs on a affaire, dès qu'on entreprend d'expliquer les troubles de la glycémie causés par des lésions nerveuses.

Il est probable qu'il existe un centre nerveux, dans la région bulbo-

protubérantielle, qui intervient dans la régulation de la sécrétion interne du pancréas. Chauveau et Kaufmann ont placé un tel centre excitateur dans le bulbe. Le fait que l'hypoglycémie causée par l'insuline détermine des convulsions dont l'origine paraît bien être une forte excitation des centres protubérantiels, nous invite à penser que ces centres doivent être très sensibles aux modifications de la teneur en sucre du sang, et qu'ils peuvent sans doute réagir pour produire sur le foie et le pancréas des modifications dans le sens nécessaire pour rétablir l'équilibre glycémique. Peut-être l'insuline elle-même a-t-elle une action de cette sorte, une hyper- ou hypo-insulinémie pouvant être ressentie par les centres nerveux (Ambard et collaborateurs). Pour ce qui est de la voie nerveuse empruntée jusqu'au pancréas, le sympathique n'est probablement pas la seule ; le pneumogastrique doit sans doute aussi en faire partie, d'après une expérience de De Corral : l'excitation faradique répétée du bout périphérique du vague, chez un animal dont les nerfs du foie ont été coupés au hile, amène une chute de la glycémie, ce que l'auteur interprète par le passage dans le sang d'un excès d'hormone pancréatique sécrété sous l'influence de cette excitation nerveuse (1).

Chauveau et Kaufmann ont en outre placé dans le bulbe un centre frénateur du foie, dont l'activité serait combinée à celle du centre excitateur du pancréas. De plus, il existerait, d'après eux, dans la moelle cervicale supérieure, au-dessus de la quatrième vertèbre, un centre excitateur du foie, qui subirait normalement de la part de l'hormone pancréatique en circulation dans le sang, une influence modératrice. Après la section de la moelle dans la région cervicale inférieure, il y a hypoglycémie, parce que cette section sépare le centre d'avec l'organe producteur de sucre, le foie ; et l'extirpation consécutive du pancréas ne peut plus relever le taux de la glycémie. Si par contre, la pancréatectomie a été pratiquée avant la section médullaire, l'hyperglycémie causée par la première opération persiste. Pour expliquer ce dernier fait en contradiction avec le précédent, une hypothèse ingénieuse est proposée : la pancréatectomie a imprimé au centre médullaire et de là aux ganglions de la chaîne sympathique, une certaine modalité se traduisant par une suractivité hépatique, qui persiste ensuite, dans ces centres sympathiques ganglionnaires malgré leur séparation d'avec le centre médullaire.

L'interprétation de Chauveau et Kaufmann pour expliquer l'hypoglycémie après la transection spinale, était fragile. Kaufmann s'en est bientôt rendu compte et a rapporté plus judicieusement l'action hypoglycémiante de cette opération à une inhibition hépatique. En fait, Hédon a montré que des chiens qui avaient subi la section de la moelle dans la

(1) D'après des expériences récentes de Zunz et La Barre, une injection intraveineuse de glucose provoque une augmentation de la sécrétion d'insuline (estimée par la chute de la glycémie d'un chien dépancréaté réactif recevant par transfusion pancréatico-jugulaire le sang veineux pancréatique d'un donneur injecté de glucose) ; et cette augmentation ne se produit plus après vagotomie.

région cervicale inférieure, paraplégiques à partir de la ligne des épaules, mais complètement remis du choc traumatique au bout de plusieurs jours, présentaient un diabète typique, à évolution normale, après la pancréatectomie. Kaufmann a vu ensuite que chez un chien à foie énervé, l'extirpation du pancréas produisait encore l'hyperglycémie, ce qui prouve donc que la cellule hépatique se ressent directement du déficit de l'hormone pancréatique.

Toute la théorie du diabète pancréatique que Chauveau et Kaufmann avaient d'abord édifiée, a dû être peu après complètement remaniée par Kaufmann. Elle s'appuyait du reste sur une base peu solide, à savoir que le diabète relève uniquement d'une hyperproduction de sucre par le foie, sans trouble de la consommation. L'hypothèse que foie et pancréas sont deux glandes couplées physiologiquement, et que le pancréas exerce une action frénatrice sur le foie, n'est certes pas à exclure systématiquement, mais c'est la manière dont ces auteurs comprenaient tout d'abord le mécanisme de ce freinage par le système nerveux, sous l'action de l'hormone pancréatique, qui parut très vite peu conforme aux données expérimentales (1).

VI. — RELATIONS DU PANCRÉAS AVEC LES AUTRES GLANDES ENDOCRINES

Ce chapitre se présente d'une manière aussi floue que le précédent. C'est la relation entre le pancréas et les glandes surrénales qui apparaît au premier plan. On sait que Blum a découvert qu'une injection d'adrénaline à un animal produit l'hyperglycémie et la glycosurie (diabète dit adrénalinique). D'autre part, Zuelzer constatant que la pancréatectomie n'amène plus le diabète chez un animal dont les veines capsulaires sont liées, que, aussi, un extrait de pancréas neutralise l'action de l'adrénaline, proposa la théorie suivante pour expliquer le diabète pancréatique : normalement il y aurait un état d'équilibre entre les deux sécrétions internes du pancréas et des surrénales ; après la pancréatectomie cet équilibre est rompu, l'action de l'adrénaline n'est plus compensée, et manifeste alors son pouvoir diabétogène ; le diabète pancréatique serait un diabète adrénalinique.

En fait, il est impossible d'observer la moindre glycosurie, ni même l'hyperglycémie (Voy. courbes ci-jointes, fig. 14), après l'extirpation du pancréas chez un animal privé de ses surrénales, pendant la durée de la survie, toujours très courte il est vrai après une double capsulectomie, quand bien même on série les interventions opératoires de manière à

(1) Pour plus de détails, voir l'analyse et la critique de ces expériences dans Hédon : Diabète par extirpation du pancréas après section de la moelle cervico-dorsale. *Arch. internat. de Physiol.*, XI, 1911.

réduire le plus possible le choc chirurgical (Hédon et Giraud). Si par contre un fragment de surrénale est épargné, une survie plus longue étant possible, l'extirpation du pancréas amène encore le diabète, quoique avec une intensité diminuée, d'après Frouin.

Ces résultats seraient donc à la rigueur en accord avec la théorie de Zuelzer. Mais on sait aujourd'hui que dans la glande surrénale, si la partie corticale est nécessaire à l'entretien de la vie, la médullaire génératrice d'adrénaline peut être supprimée sans entraîner la mort. Se basant sur ce fait, Stewart et Rogoff enlèvent une surrénale et démédullarisent l'autre par curetage : l'animal survit, et ultérieurement la pancréatectomie produit chez lui un diabète typique. D'un autre côté, chez un chien

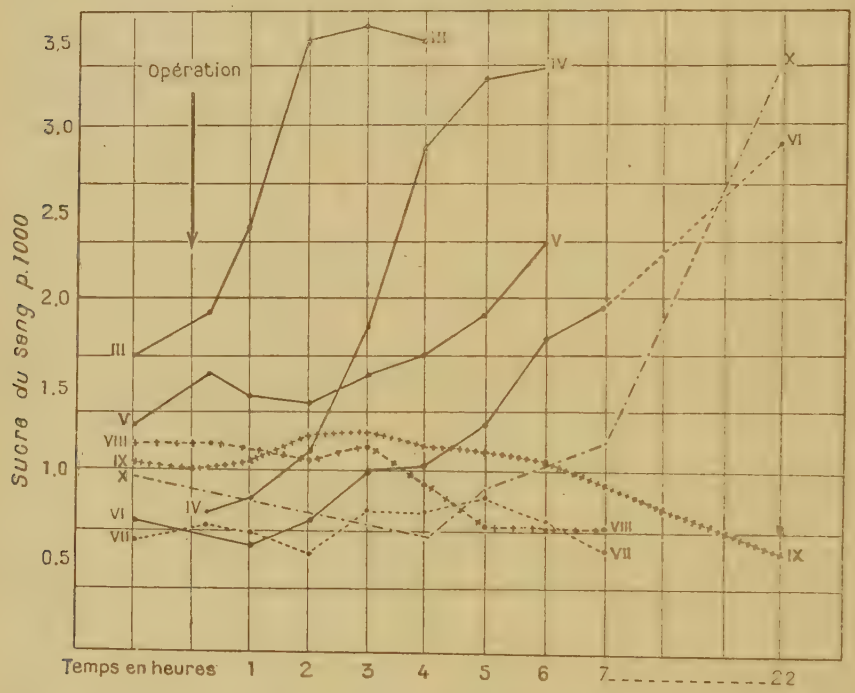


Fig. 14. — Courbes de la glycémie (Dosage du sucre sanguin par micro-méthode de Bang), après la pancréatectomie seule (III, IV, V, VI) ou associée à la capsulectomie (VII, VIII, IX, X), chez des chiens anesthésiés au chloralose.

Après extirpation d'une greffe pancréatique (III et IV). — Après pancréatectomie en un seul temps (V et VI). — Après capsulectomie et extirpation d'une greffe pancréatique (VII). — Après capsulectomie et pancréatectomie en un seul temps (VIII). — Après pancréatectomie et capsulectomie en un seul temps (IX). — Après écrasement avec résection partielle des capsules et pancréatectomie totale (X).

dépancréaté diabétique, la double capsulectomie laisse persister la glycosurie et l'hyperglycémie, et, au moment où l'animal succombe, le taux de glycémie est encore supérieur à la normale (Hédon et Giraud).

Ces expériences ont paru à beaucoup juger la question, et la théorie de Zuelzer a été généralement considérée comme inconciliable avec leurs résultats. Hédon et Giraud ont toutefois conclu qu'il leur paraissait exister une relation fonctionnelle entre le pancréas et les surrénales, mais sans tenter d'en définir la nature.

Il n'en reste pas moins qu'un réel antagonisme existe entre l'adrénaline et l'insuline, constatable aisément *in vivo*, et même dans certaines expériences *in vitro*, au point de vue du métabolisme du sucre (1). Cet antagonisme entre les deux substances a été aussi remarqué pour leurs effets sur le système nerveux : l'adrénaline est sympathicotonique, comme on sait ; l'insuline est vagotonique (Garrelon). On a vu aussi que les animaux décapsulés présentent une hypersensibilité marquée à l'insuline (Sundberg, Hallion et Gayet). Inversement les animaux dépancréatés seraient plus sensibles à l'adrénaline : une instillation conjonctivale d'adrénaline amène la dilatation de la pupille chez l'animal dépancréaté, ce qui ne se produit pas chez le normal (O. Lœwi).

On a admis aussi une interrelation humorale entre le pancréas et la glande pituitaire. Certains acromégaliques présentent un fort diabète ; la glycosurie se montre aussi dans beaucoup de cas de tumeurs de la pituitaire sans acromégalie. Mais il ne ressort nullement de ces constatations que le fonctionnement de l'hypophyse soit lié à celui du pancréas. D'après Burn il existe un antagonisme entre l'insuline et la pituitrine. Cette dernière n'a aucune action marquée sur le sucre sanguin, mais si elle est injectée en même temps que l'insuline, elle empêche complètement l'action hypoglycémiante de celle-ci. L'hypoglycémie insulinique est en outre rapidement écartée par une injection de pituitrine. En outre Olmstead et Logan ont constaté que chez le chat décérébré, qui est hyperglycémique, une injection d'insuline n'abaisse pas le sucre du sang ; mais que si l'animal a subi en outre l'ablation de l'hypophyse, l'insuline montre son action hypoglycémiante habituelle. Ces dernières expériences seraient donc en faveur de l'hypothèse d'un antagonisme fonctionnel entre hypophyse et pancréas.

Pour les relations entre l'appareil thyroïdien et le pancréas, les données sont encore très vagues et imprécises. L'hyperthyroïdisme (maladie de Basedow) est souvent accompagnée de glycosurie. Inversement dans l'hypothyroïdisme (myxœdème), où, comme on sait, le métabolisme azoté est très diminué, il y a augmentation de la tolérance pour les hydrates de carbone. D'après Lorand le pancréas et la thyroïde seraient en opposition. Si la thyroïde est enlevée (en épargnant les parathyroïdes), deux jours après la pancréatectomie, la glycosurie disparaît ; en outre l'ablation du

(1) En ce qui concerne la possibilité d'une relation fonctionnelle entre le pancréas et les surrénales, pour le mécanisme de la régulation glycémique, signalons que d'après les expériences de Cannon et de ses collaborateurs, celles de Houssay et collab., l'hypoglycémie insulinique provoquerait une décharge d'adrénaline. Inversement l'injection intraveineuse d'adrénaline détermine une hyperinsulinémie compensatrice, d'après Zunz et La Barre.

pancréas serait suivie des signes d'une hyperfonction thyroïdienne, et la thyroïdectomie d'une hyperfonction des îlots de Langerhans. Mais c'est surtout Eppinger, Falta et Rudinger qui ont essayé de prouver l'existence d'une telle interrelation entre le pancréas d'un côté, la thyroïde et les parathyroïdes de l'autre. La thyroïdectomie préalable prévient presque entièrement l'accroissement de destruction protéique qui suit la pancréatectomie. L'ablation de trois parathyroïdes combinée à la pancréatectomie renforce au contraire l'excrétion de l'azote et élève le quotient D : N. Pour ce qui concerne l'insuline on a remarqué que les animaux thyréoprivés sont plus sensibles à l'action hypoglycémiante de cette substance (Ducheneau).

Cependant il est très douteux que ces faits suffisent pour appuyer la supposition d'un antagonisme spécifique entre ces diverses glandes. La pancréatectomie produit le diabète, la thyroïdectomie le myxœdème, et la combinaison des deux à la fois le diabète et le myxœdème, et si le tableau du diabète se modifie dans ces conditions, cela n'apporte aucune preuve pour la théorie. Il est clair que le myxœdème peut rendre le métabolisme plus lent chez un diabétique, comme chez un non-diabétique ; ce fait est sans signification spéciale et ne confère aucun bénéfice à l'animal dépancréaté qui n'utilise pas mieux le sucre dans de telles conditions et succombe plus rapidement qu'après la seule pancréatectomie (Allen). L'ablation des parathyroïdes est suivie de tétanie, mais non de diabète, et il n'y a aucune preuve clinique ou expérimentale que ces glandes soient dans quelque relation causale avec le diabète.

La théorie polyglandulaire de Eppinger, Falta et Rudinger, d'après laquelle la thyroïde et le système chromaffine se tiendraient en opposition au pancréas et aux parathyroïdes, de sorte qu'un trouble de la balance dans l'équilibre de ce système de glandes pourrait résulter soit d'une hyperfonction de l'un, soit d'une hypofonction de l'autre, s'appuie assurément sur un très grand nombre d'observations très suggestives. Il est certain qu'il doit exister des interrelations humorales entre ces différentes glandes endocrines, s'exerçant directement, ou plutôt sans doute par des actions antagonistes sur le système nerveux sympathique et parasympathique. Mais il est encore difficile de faire la synthèse de tous les faits. Nous ne nous croyons pas autorisés à en tirer une conclusion systématique pour ce qui concerne le diabète, et nous partageons plutôt l'opinion des auteurs qui, pour le moment, ne voient dans ces théories que d'ingénieuses spéculations.

LA RATE

Par J.-E. ABELOUS, R. ARGAUD, L.-C. SOULA

Professeurs à la Faculté de Médecine de Toulouse

I

SIGNIFICATION ANATOMO-PHYSIOLOGIQUE DE LA RATE

On aborde ordinairement l'étude biologique de la rate avec cette idée arrêtée qu'il s'agit d'un organe bien défini, présentant une entité structurale caractéristique, au même titre, par exemple, que le foie ou le rein. En appréciant ainsi les choses, on voit tout à travers un prisme trompeur et cela suffit à expliquer que les opinions les plus diverses et les plus étranges aient pu être émises, de tout temps, sur le compte de cet organe. On n'a pourtant jamais eu le droit de prétendre que la rate puisse jouer un rôle physiologique lui appartenant exclusivement puisqu'il est suffisamment prouvé par les observations d'hommes et d'animaux dératés qu'elle n'est pas indispensable à la vie.

On sait que l'ablation totale des glandes importantes comme le foie, le pancréas ou les reins, par exemple, entraîne inéluctablement la mort ; mais il est, par contre, avéré que la persistance d'une fraction, même assez faible, de la glande suffit pour assurer les fonctions de l'organe. L'ablation d'un rein a régulièrement comme conséquence l'hypertrophie de l'autre rein dont le poids est souvent doublé, hypertrophie qui porte surtout sur les *tubuli contorti* et sur les glomérules ; de même en ce qui concerne le foie, Ponfick et Podwyssozki ont démontré que, chez le lapin, la réparation du parenchyme se réalise aisément après l'extirpation du quart, de la moitié, ou même des trois quarts de la masse totale. On est ainsi logiquement amené à se demander si d'autres organes de même nature que la rate ne viendraient pas jouer, en cas d'ablation de cet organe, un rôle semblable de suppléance. L'observation et l'expérimentation confirment entièrement cette hypothèse. Que la rate soit pathologi-

quement atteinte et l'on voit apparaître, dans le voisinage, des formations splénoïdes. Il n'est d'ailleurs pas rare d'observer, même à l'état normal, deux et trois rates chez un même sujet. Otto en a décrit jusqu'à 23 chez l'homme; Nicolle et Lebailly plus de 100 dans le péritoine d'un chien infecté de kala-azar par inoculation de produits spléniques humains.

Dominici, en outre, a prouvé, depuis longtemps, la vicariance des organes lymphoïdes chez les animaux splénectomisés. Il serait inutile de revenir ici sur cette question si elle n'avait été révoquée en doute par certains auteurs ou, tout au moins, considérée par eux comme inconstante (Ceresole) (1), et si, par ailleurs, elle ne nous avait amenés à des constatations d'ordre plus étendu (Abelous, Argaud et Soula) (2).

Au cours d'un certain nombre de splénectomies réalisées chez quelques mammifères : chien, rat, lapin, etc., nous avons pu, non seulement observer une constante transformation hypertrophique et structurale de certains éléments inaperçus jusque-là, mais encore une métaplasie extrêmement curieuse et non signalée jusqu'ici, croyons-nous, du parenchyme pancréatique. Il est, d'ailleurs, probable que la prétendue inconstance d'hypertrophie compensatrice résulte, presque toujours, du trop peu de temps écoulé entre la splénectomie et l'autopsie. En fait, la suppléance est toujours réalisée ; mais d'abord d'une façon insidieuse, diffuse, décelable seulement au microscope, çà et là, dans certaines formations réticulo-endothéliales, sans que rien ne puisse encore paraître à l'inspection directe. Que l'on attende, au contraire, pour sacrifier l'animal que l'hyperplasie ait eu le temps de se localiser, et de grosses glandes apparaîtront en des régions où l'on n'a pas l'habitude de les voir ou, tout au moins, de les voir aussi volumineuses et sous un aspect si nettement splénoïde. On peut apercevoir, par exemple, à l'ouverture de la cavité abdominale, chez des chiens sacrifiés de trois à douze mois après la splénectomie, de grosses masses rougeâtres, isolées ou réunies par groupe sans topographie définie, quoique siégeant, le plus souvent, dans la région rétro-pylorique, dans l'épaisseur du mésentère, ou encore au voisinage de l'abouchement iléo-cæcal. Leur forme est variable : globuleuse ou extrêmement allongée en boudin ; mais leur coloration rouge violacée à la coupe reste toujours la même et rappelle celle de la rate. Leurs dimensions, pouvant atteindre 8 centimètres de long sur 4 centimètres d'épaisseur, et leur coloration en font des organes différents, même au simple aspect macroscopique, des ganglions proprement dits. En réalité, ce sont des glandes splénoïdes, néoformées telles quelles, ou provenant de ganglions préexistants ou encore des granulations, microscopiques jusqu'alors, qui se sont hypertrophiées et, en grande partie, métaplasiées dans un but de vicariance splénique (3).

(1) *Ziegler's Beiträge*, XVII, 1895.

(2) *Comptes rendus des séances de l'Académie des Sciences*, t. CLXXX, p. 767.

(3) Ces formations lymphoïdes hypertrophiques sont indépendantes des objets de même nature, comme par exemple le pancréas d'Aselli que l'on trouve normalement dans le péritoine du chien.

A l'examen microscopique on voit, en effet, que la substance lymphoïde est réduite à quelques formations comparables à des corpuscules de Malpighi et à quelques travées irrégulières à bords festonnés ; mais la majeure partie de la glande est farcie de gros macrophages bourrés de globules rouges en histolyse. Le parenchyme est tout piqueté de grains ferriques provenant de l'hémoglobine. Cette apparition de glandes hémales démesurées, chez des animaux dératés, la prédominance des éléments

Fig. 1. — Glandes hémales hypertrophiques (atteignant jusqu'à 8 centimètres de long), dans la région paraduodénale, chez un chien dératé depuis dix mois. L'intestin a été récliné pour montrer, en (*g*), deux de ces glandes.

phagocytaires sur les formations lymphoïdes, comme aussi l'abondance des grains ferriques essaimés un peu partout, démontrent nettement que la rate adulte doit être bien plutôt le tombeau des hématies que leur berceau.

Chez les souris dératées depuis plusieurs mois, on trouve également, au voisinage du pylore, des corps rougeâtres, d'aspect glandulaire, gros comme un pois, les uns sphériques, les autres plus allongés. A l'examen microscopique ce sont des glandules lymphoïdes, des glandes hémales et

aussi de minuscules pancréas accessoires. Certains de ces pancréas aberrants sont précisément le siège d'une transformation pancréatico-splénique très curieuse. Leurs faibles dimensions permettent de les intéresser, en totalité, sur une même coupe et de suivre aisément toutes les phases de cette transformation. On voit alors, qu'il s'agit, en quelque sorte, de deux glandules renfermées dans une seule : glandule pancréatique vers un pôle ; vers l'autre, au contraire, glandule franchement lymphoïde, avec sa trame réticulée, ses éléments lymphoïdes et ses corpuscules de Malpighi lui donnant un aspect splénoïde très accusé.

C'est dans la zone intermédiaire que l'on peut clairement étudier les

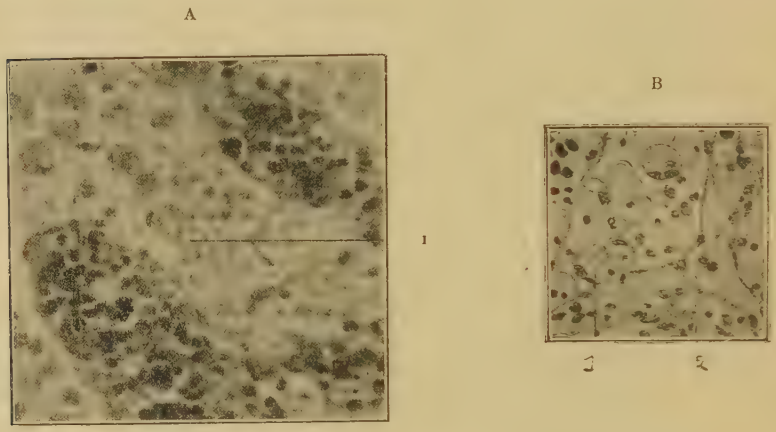


Fig. 2. — A, coupe d'une glande splénoïde paraduodénale prélevée chez un chien dératé depuis longtemps. B, coupe d'une rate d'enfant nouveau-né hérédo-syphilitique (d'après Rubens Duval) on peut remarquer la similitude structurale de ces 2 coupes. 1, macrophages gorgés de globules rouges déficients. 2, vaisseaux sanguins.

phases de cette métaplasie. La plupart du temps, c'est une certaine activité diérétique qui amorce le processus au niveau d'une ou deux cellules acineuses. A leur place, s'établit bientôt un plasmode plus ou moins étendu dont l'extrémité distale s'égrène, à la fois, en cellules lymphoïdes et en cellules de l'appareil réticulé. Toutes les autres cellules de l'acinus se transforment bientôt et successivement dans le même sens. On trouve, encore, parfois, au sein du tissu lymphoïde, çà et là, quelques cellules pancréatiques oubliées, dont le noyau est en cinèse. D'autres fois, ce sont des acini entiers qui, séparés de la masse pancréatique, émergent comme des îlots perdus en pleine trame adénoïde.

L'étendue relativement faible occupée dans ces glandules par le tissu pancréatique proprement dit et la transition extrêmement ménagée entre cellules pancréatiques et cellules réticulées, indique bien qu'il ne saurait s'agir, ici, d'inclusions spléniques dans des glandules pancréatiques accessoires, inclusions d'origine embryonnaire que l'on a quelquefois signa-

lées chez le chien. Dans le pancréas proprement dit, la métaplasie reste localisée à la périphérie de la glande ; mais, comme chez la souris, c'est toujours la même activité diérétique qui, dans l'acinus, amorce le processus métamorphique, pour aboutir à un syncytium dont l'extrémité libre se résout pareillement en éléments splénoïdes.

De plus, on aperçoit, dans le pancréas des chiens dératés et infectés, de grosses cellules de Kupffer gorgées de grains, cellules dont le rôle

Fig. 3. — Coupe pratiquée dans un nodule pancréatique voisin du pylore, chez une souris dératée. On peut voir, dans cette photographie, deux parties différentes : en 1, se trouvent des acini pancréatiques normaux ; en 2, au contraire, un tissu lymphoïde avec, par exemple en (3), des formations rappelant des corpuscules de Malpighi.

de suppléance vis-à-vis de l'activité splénique dans le métabolisme de la cholestérine (Artom) et la défense bactéricide (Eppinger) est admis (1).

En somme il appert que la rate peut être suppléée par les ganglions lymphatiques, les glandes hémales, les granulations lymphoïdes, les cellules de Kupffer, etc..., formations anatomiques caractérisées par une trame de cellules anastomosées entre elles (système réticulo-endothélial de Aschoff).

On sait depuis Ribbert (1904) qu'une injection intraveineuse de carmin

(1) *Verhandlungen der deutsch. pathol. Gesellschaft*, 18e session, 1921, pp. 33-46.

lithiné n'est pas éliminée tout entière par les voies naturelles mais qu'elle dépose une grande partie de ses grains colorants dans les cellules anastomosées de ce système réticulo-endothélial de Aschoff. Ce groupement comprend : les cellules endothéliales des tissus hématopoiétiques, les cellules de Kupffer, le réticulum splénique, le réticulum thymique, l'endothélium des capillaires intralobulaires de la veine porte, les endothéliums de l'écorce surrénale, les cellules endothélioïdes périvasculaires (reins, testicules), les cellules réticulaires de Lubarsch, etc..., etc.... et

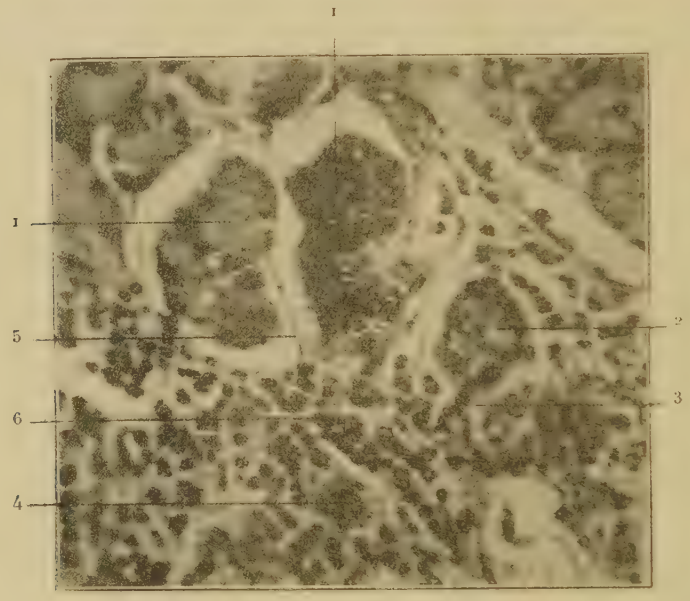


Fig. 4. — Coupe montrant la transition entre les acini pancréatiques et le tissu lymphoïde. 1, acini pancréatiques ; 2, acinus dont le revêtement épithélial fuse en se modifiant (3) vers le tissu lymphoïde : 4, vestige d'un acinus isolé au sein du tissu lymphoïde; 5, partie du rèticulum pancréatique (Lubarsch) se continuant avec la trame du tissu lymphoïde ; 6, tissu lymphoïde.

aussi les innombrables cellules qui, dans le tissu conjonctif, se distinguent de toutes les autres par des caractères spéciaux. Ce sont les histiocytes des Japonais, les clasmatocytes de Ranvier, les rhagiocrines de Renaut. Citons encore, parmi les éléments de ce système, les mélanophores et les xantophores.

D'ailleurs, toutes ces cellules peuvent, à un moment donné, recouvrer leur indépendance, devenir libres et circuler dans le sang sous forme de gros mononucléaires. Elles peuvent également se transformer en cellules géantes (cellules du type Howel, du type Langhans, etc...).

Une semblable exaltation phagocytaire vis-à-vis de certains colorants (grains de carmin lithiné par exemple), permet donc d'identifier les

diverses parties de l'immense système réticulo-endothélial, système où les éléments sont, la plupart du temps, épars, interposés entre d'autres objets ou encore tassés en des blocs anatomiques isolés, comme dans les ganglions, les glandes hémales et dans la rate.

Et, de fait, même sur des coupes microscopiques, l'histotopographie de la rate adulte est tellement superposable à celle d'un ganglion qu'il est

Fig. 5. — Cellules du système réticulo-endothélial dont le protoplasma est chargé de granulations de carmin phagocytées.

souvent bien difficile pour ne pas dire impossible de les distinguer l'un de l'autre. On rencontre, chez l'un et chez l'autre, les mêmes éléments : même capsule de Malpighi, mêmes manchons lymphoïdes périartériels avec çà et là des épaississements sphériques (corpuscules de Malpighi), même sinus veineux, mêmes lymphatiques. La seule différence réside dans une répartition différente des éléments communs. Dans les ganglions lymphatiques ce sont les lymphatiques qui sont les plus nombreux et les plus volumineux ; dans la rate ce sont les vaisseaux veineux. C'est donc une simple question de plus ou de moins. L'amas lymphoïde ganglionnaire est annexé à la circulation lymphatique comme l'amas lymphoïde splénique à la circulation sanguine. Mais la trame essentielle, l'élément caractéristique, le tissu réticulo-endothélial reste le même. Les modalités structurales résultent surtout d'une transition extrêmement ménagée qui se montre dans la rate, et par l'intermédiaire des sinus, entre l'endothélium veineux et les cellules réticulées.

En allant, par exemple, du tube endothélial d'une veinule splénique vers la pulpe réticulée de la rate, on voit d'abord que les cellules endothéliales, serrées côte à côte dans la veinule, s'écartent progressivement les unes des autres en laissant entre elles des vides de plus en plus grands. Ces éléments endothéliaux finissent par ne plus être maintenus en place,

au niveau des sinus, que par des fibrilles en arc de cercle, tangentes à la cellule perpendiculairement à son grand axe, fibrilles qui appartiennent par anastomose au système réticulo-endothélial de l'organe. Et c'est ainsi que, par une lente modification morphologique des cellules endothéliales et par l'agrandissement des vides interposés, on passe des sinus au réticulum pulpaire proprement dit. Le sang apporté par les artères spléniques, après avoir stagné plus ou moins longtemps dans les mailles pulpaires et avoir abandonné aux macrophages tous les globules fonctionnellement déficients, passe dans les sinus et dans les veinules grâce aux innombrables orifices vasculaires qui lui sont offerts. Il est infiniment probable que la contraction des fibres musculaires intracapsulaires favorise, dans une certaine mesure, cet exode globulaire, surtout lorsque un afflux trop considérable de sang tend à gonfler d'une façon exagérée l'éponge splénique.

Fig. 6. — Coupe d'un fragment de rate montrant la continuité de la paroi des sinus avec le réticulum pulpaire. *C.Cr.* Cellules endothéliales en croissant ; *f*, fibres circulaires de la paroi des sinus ; *p*, éléments de la pulpe ; *r.p.* fibres du reticulum en rapport avec les fibres circulaires ; *s.v.* sinus veineux (d'après Hayer).

La signification anatomo-physiologique de la rate devient, dès lors, extrêmement simple ; c'est un amas volumineux et anatomiquement isolé de tissu réticulo-endothélial. C'est encore un immense ganglion, une énorme glande hémale annexée aux viscères digestifs de l'abdomen et dont l'étude est, quoique avec certaines modalités, forcément subordonnée à celle du système réticulo-endothélial en général.

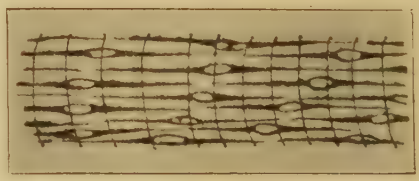


Fig. 7. — Dessin schématique d'un sinus veineux dont les cellules endothéliales ont été artificiellement écartées les unes des autres (d'après Chevallier).

Dans l'étude des fonctions de la rate nous envisagerons en premier lieu les fonctions qui lui sont communes avec le tissu endothélial, dans lesquelles par conséquent la rate intervient comme amas important de ce système.

Ce sont :

la fonction hématolytique,
la fonction biligénique,
la fonction hématopoiétique,
le rôle dans le métabolisme des lipides,
le rôle de défense.

Nous aborderons ensuite l'étude des fonctions particulières à la rate:
circulation splénique, innervation de la rate,
rate et digestion,
rate et nutrition,
rate et croissance,
rôle dans le métabolisme des matières minérales.

Bien que de ces trois derniers chefs il semble probable que les propriétés de la rate ressortissent fort probablement à sa nature réticulo-endothéliale, les fonctions de la rate dans la nutrition n'étant connues que par les effets de la splénectomie doivent encore être rangés dans la physiologie spéciale de la rate.

II

FONCTIONS COMMUNES

AU TISSU RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL ET A LA RATE

FONCTION HÉMATOLYTIQUE

A. — *HÉMATOLYSE SPLÉNIQUE*

Déjà constatée en 1847 par Kolliker, la fonction hémolytique de la rate est aujourd'hui hors de doute. Il suffit d'examiner le moindre frottis de boue splénique pour en avoir une très nette démonstration morphologique, et comme nous l'avons déjà vu, les glandes hémales vicariantes sont également, après la splénectomie, pour ainsi dire tissées de macrophages bourrés d'hématies à tous les degrés de la nécrobiose. Cette fonction destructive se trouve tellement exaltée au cours de certains états pathologiques que nombre d'auteurs l'ont considérée comme morbide et ont cru devoir faire quelques réserves sur la validité de conclusions indûment déplacées, pensent-ils, du domaine pathologique au domaine physiologique. En fait, de pareils doutes s'effondrent devant de simples constatations d'histologie comparée. C'est ainsi que les cellules spléniques de la grenouille normale renferment des pigments ferrugineux et de la bilirubine provenant de la désintégration d'hématies phagocytées (Lewit) (1).

(1) *Zieglers Beiträge z. pathol. Anat.*, vol. 4, 1889.

Cette teneur en pigments ne fait qu'augmenter au cours des intoxications expérimentales (Toluylène-diamine). De nombreux travaux ont été d'ailleurs effectués dans le but de rechercher si la fonction érythrophagique de la rate est un acte constant. Gaupp, entre autres, a reconnu dans la rate de la grenouille normale l'existence de cellules pigmentaires, de cellules globulifères et corpuscules pigmentaires libres. Ces cellules pigmentaires captent le pigment sanguin et le transforment en pigment ferrugineux, transformation qui apparaît avec une extrême netteté chez les animaux hivernant à l'état de jeûne (Kolliker, Kusnezoff, Ponfick, Siebel, Muller, etc.).

Florentin a récemment étudié (1924) (1) cette érythrophagie splénique en

Fig. 8. — Phases dégénératives des hématies dans la rate de la grenouille. 1, hématie normale ; 2, cytoplasma sans hémoglobine ; 3 noyau ; 4 noyau hémoglobique ; 5, corpuscules pigmentaires (d'après Florentin).

fixant au formol à 10 o/o et en colorant par la méthode d'Altmann des rates normales de grenouilles. Il décrit dans la pulpe splénique de gros amas de cellules polygonales renfermant deux sortes de pigments : un pigment jaune or, un pigment brun foncé (cellules pigmentophores). C'est précisément au niveau de ces pigmentophores que se transforme et s'élabore le pigment hématique. Les globules rouges circulant dans les sinus peuvent être directement hémolysés sans phagocytose préalable, ils perdent progressivement leur hémoglobine qui diffuse dans le plasma, puis leur protoplasma se dissout. Quant au noyau, devenu libre, il peut, ou bien se transformer en une sphérule pigmentaire (corpuscule pigmentaire de Gaupp), ou bien être phagocyté par des érythrophages à l'intérieur desquels il se fragmente et devient pigment. Eberth a retrouvé ces érythrophages émigrés dans le foie sous forme de chromoblastes péricapillaires.

Le rôle de la rate se montre en cela de première importance puisqu'elle dégage le fer du complexe hémoglobique et libère un pigment bilirubinique qui, transporté dans le foie, sera excrété par la cellule hépatique. Ce n'est pas à dire qu'elle soit la seule portion du plasmode réticulo-endothélial à laquelle pareille fonction soit dévolue ; les cellules de Kupf-

(1) *Thèse de Nancy.*

fer par exemple peuvent très bien elles aussi décomposer l'hémoglobine abandonnée par dissolution dans le plasma sanguin.

Chez les mammifères, Florentin a pu suivre des transformations identiques. Les globules rouges subissent un commencement d'hémolyse intravasculaire, mais les macrophages ne laissent pas à cette transformation le temps de s'achever et leur protoplasma est bientôt bourré de ces globules en pleine dégénération. Les masses fuchsinophiles deviennent successivement orangées, puis brunes, et enfin jaunes verdâtres. A ce moment le macrophage splénique est farci de grosses mottes de pigments jaunes verdâtres, dernier terme du métabolisme hématolytique ; ce pigment par l'intermédiaire de l'endothélium hépatique sera excrété par la cellule hépatique.

Le rôle de la rate dans la dissociation de l'hémoglobine rapproché de la richesse en fer de ses cendres, constatée par Lapicque et par un très grand nombre d'auteurs, très supérieure à celle du sang, lui ont fait attribuer une fonction martiale. Elle jouerait d'après Besredka un rôle dans l'assimilation du fer. Chevalier lui attribue le pouvoir de fixer tout le fer introduit dans l'organisme. Asher, Bayer ont d'ailleurs signalé une élimination accrue du fer chez les animaux splénectomisés. Nous avons observé nous-mêmes le fait sur le lapin. Nous avons d'autre part constaté chez les splénectomisés dans les organes suppléants de néoformation, la présence de dépôts ferrugineux considérables. On en avait indiqué l'existence dans le foie et l'intestin des dératés.

Il est intéressant de rapprocher des observations sur lesquelles se fonde la connaissance du rôle hématolytique de la rate les observations nombreuses relatives à l'augmentation de la résistance globulaire à l'hémolyse constatée consécutivement à la splénectomie. Bottazzi observa la résistance accrue aux solutions hypotoniques des globules rouges, après splénectomie. Il l'attribua à la suppression d'une fonction de la rate qu'il dénomma : fonction hémocatatonistique. Elle consisterait en une préparation à l'hémolyse des hématies, en détruisant la liaison étroite qui existe dans l'intégrité du globule entre le stroma et l'hémoglobine qui l'imprègne.

Contredite par Pugliese et Luzzatti l'opinion de Bottazzi a été confirmée par R. M. Pearce, Wolferth, S. Ch. Henn, qui ont vérifié la résistance accrue des globules d'animaux splénectomisés aux agents hémolysants.

Malgré l'obscurité qu'ont répandue les controverses dans cette question, il ressort de l'ensemble des recherches effectuées que l'hémolyse physiologique s'attaquant de préférence aux globules usés, a son foyer principal dans l'amas réticulo-endothélial qui forme la rate. Les autres parties du système n'interviennent que dans une plus faible mesure. Ce sont par ordre d'importance : les cellules endothéliales du foie ; puis, mais plus faiblement encore, au moins à l'état normal la moelle osseuse et les ganglions lymphatiques.

Il découle comme corollaire de ce qui précède que conformément aux

théories de Frouin et de M. Brulé (1), le foie ne saurait être un organe formateur de pigment biliaire. « Le foie l'excrète simplement, comme le rein excrète l'urée et les chlorures » (Florentin).

B. — *HÉMATOLYSE PATHOLOGIQUE*

La destruction pathologique des globules rouges peut, on le sait, se produire dans les organes les plus divers : rate, surrénales, hypophyse, reins, foie, etc., comme aussi dans les milieux liquides : sang, épanchements pleuraux, liquide céphalo-rachidien, ou encore dans n'importe quel tissu au sein duquel s'extravasent accidentellement des globules rouges. Tout globule rouge qui abandonne un vaisseau est en effet inéluctablement hémolysé (hématomes tissulaires). En dehors des traumatismes, il s'agit presque toujours de globules déjà fragilisés par des substances globulicides (toxines microbiennes, toxines parasitaires, poisons provenant du monde extérieur comme le chloroforme, le toluylènediamine, la phalléine, les venins, etc.). Quelquefois la dissolution de l'hémoglobine peut se produire sous l'action du froid (hémoglobinurie paroxystique). Cette pathogénie *a frigore* est encore mal connue. Pour Chabrol, Gilbert, Nolf, Widal et ses élèves (2), le froid déterminerait soit un choc nerveux, soit la formation d'hémolysines.

L'hématolyse pathologique est donc un phénomène morbide que l'on ne saurait considérer comme l'apanage de la rate ; mais il n'en est pas moins vrai que c'est dans la rate qu'apparaissent les premiers érythrophages. Déjà orientée vers l'histolyse physiologique des globules déficients, son rôle s'exalte évidemment à mesure qu'augmente le nombre des hématies atteintes par tout processus morbide quel qu'il soit. C'est surtout au cours de l'ictère hémolytique que se révèle nettement le rôle hémolytique de la rate, alors que la cellule hépatique reste intacte. On sait que les signes cardinaux de cette affection résident dans une hypertrophie splénique et dans une rétention élective des pigments biliaires et, presque toujours, dans une profonde anémie. Les macrophages de la rate sont alors bourrés de globules rouges ; et l'hématolyse, très accrue, détermine précisément l'anémie dès que les organes hématopoïétiques se montrent insuffisants à réparer les pertes. Mais il suffit de pratiquer l'ablation de la rate pour faire disparaître tout signe d'anémie et de rétention biliaire. Il est donc indéniable que dans ce cas pathologique particulier le tissu réticulo-endothélial splénique montre un pouvoir de rétention pigmentaire plus accusé que celui des autres parties du même plasmode réticulo-endothélial ; c'est *une rétention qui lui est presque exclusivement dévolue.*

Dans d'autres affections, au contraire, la rate n'agit plus exclusivement,

(1) Brulé. — *Recherches récentes sur les ictères,* 1920, Masson.

(2) *C. R. Soc. Biologie,* 2 juillet 1910 ; 4 mai 1912 ; 27 janvier 1912 ; 11 mai 1912 ; 7 décembre 1912.

d'autres territoires du système réticulo-endothélial retiennent, à leur tour, le pigment hématolytique d'une manière plus ou moins intense. Par exemple dans l'anémie pernicieuse, la destruction globulaire est aussi bien effectuée par les glandes hémales, les cellules de Lubarsch et les cellules de Kupffer que par la pulpe splénique. Et cela explique que dans l'anémie pernicieuse la splénectomie ne soit efficace que transitoirement, car la vicariance ne tarde pas à se produire.

II. — FONCTION BILIGÉNIQUE

A. — *BILIGÉNÈSE*

L'histolyse globulaire réalisée par le tissu réticulo-endothélial et surtout par la rate doit être envisagée, nous l'avons déjà vu, comme la première phase des transformations qui conditionnent la biligénèse. On admet aujourd'hui que, déjà dans la rate, l'hémoglobine libérée se décompose en ses deux constituants : la globine ($C^{726}H^{1171}O^{214}S^{3}$) (1) et l'hématine ($C^{34}H^{34}Az^{4}O^{4}Fe$) qui contient tout le fer de l'hémoglobine. On admet également que l'hématine, en perdant son fer et en fixant de l'eau, engendre le pigment qui teinte la bile, le pigment biliaire vrai désigné encore sous le nom de bilirubine.

$$C^{34}H^{34}Az^{4}O^{4}Fe + 2H^{2}O = C^{34}H^{36}Az^{4}O^{6} + H^{2} + Fe$$

Cette réaction ne répond pas à une simple hypothèse ; elle fut à maintes reprises réalisée *in vitro*. On avait pensé, tout d'abord, que, l'hématine passant de la rate dans le foie par les veines splénique et porte, la cellule hépatique était chargée de sa mutation en bilirubine, mais il est reconnu aujourd'hui que la biligénèse peut s'effectuer en dehors du foie, un peu partout, dans les vieux hématomes, par exemple (Sabrazès et Muratet, Bard, Melian, G. Frouin, Guillain, etc.)(2) ; on ne saurait citer les trop nombreuses recherches effectuées dans le but de fixer le foyer de la biligénèse. Nous signalerons seulement, parmi tant d'autres, deux procédés d'investigations utilisés : l'hépatectomie et le blocage.

Le procédé de l'hépatectomie ne pouvait entraîner aucune conclusion, car, réalisé la plupart du temps chez les oiseaux, il entraînait de ce fait une erreur d'interprétation d'ordre anatomique. Chez les oiseaux en effet la rate est toute petite, tandis qu'au contraire le système réticulo-endothélial du foie (cellules de K. Kupffer) est relativement considérable.

Au lieu de supprimer le foie comme Minkowsky et Naunyn (3), d'autres

(1) Formule approximative que l'on a essayé d'établir pour exprimer la constitution chimique de la globine chez le chien.

(2) *C. R. Soc. Biol.*, 21 nov. 1903 ; 20 mai 1911.

(3) *Arch. f. exp. Pathologie u. Pharmacologie*, vol. 21, 1886.

chercheurs avec Bieling et Isaak (1) ont « bloqué » par des injections de collargol, le système réticulo-endothélial, cherchant ainsi à réaliser une véritable splénectomie. Mais, alors même qu'après un pareil blocage, un ictère expérimental se produirait on ne pourrait en tirer aucune conclusion sur l'inaction, en l'occurrence, du système réticulo-endothélial, car, nous l'avons déjà vu, il est impossible de bloquer à la fois et pendant un temps suffisamment long pour la validité de l'expérience, toutes les parties du système réticulo-endothélial. Que l'on injecte une substance susceptible d'être phagocytée par les cellules du système de Aschoff et toutes les cellules finissent par en être remplies : mais bientôt des marques de lassitude phagocytaire se manifestent dans certains territoires. Ce sont d'abord les réticulo-ganglionnaires et les histiocytes qui cessent de retenir les particules injectées, puis vient le tour des cellules de Kupffer et enfin celui de la rate. Ce phénomène, bien étudié, résulte de la rénovation continuelle des cellules réticulo-endothéliales. En particulier sous l'action du blocage, un nombre considérable de cellules réticulo-endothéliales se détachent et sont entraînées par le courant sanguin (Kiyono). La durée obligée de l'expérience compromet donc, chez les mammifères, l'effet du blocage (C. Oberling) (2).

En opérant non plus sur des mammifères, mais sur des oiseaux chez qui le blocage est très rapide, Lepehne a remarqué que chez le pigeon et l'oie par exemple, l'hydrogène arsénié ne pouvait parvenir à provoquer le moindre ictère, tandis que les oiseaux témoins étaient fortement ictériques.

On doit encore rappeler que, au cours de l'ictère hémolytique, les dosages de bilirubine effectués dans le sang ont montré que le sang de la veine splénique est beaucoup plus riche en bilirubine que celui de l'artère hépatique, ce qui permet d'affirmer le rôle biligénique de la rate Eppinger, *Verhandl. der Path., Gesellschaft.* 1921, p. 37. Enfin, Brulé a montré qu'il existe des ictères exclusivement pigmentaires où l'intégrité de la cellule hépatique est respectée, tandis que la cellule réticulo-endothéliale voit ses fonctions exaspérées.

Il résulte d'un très grand nombre d'observations que les pigments biliaires peuvent se former en dehors du foie et même que la transformation de l'hémoglobine en bilirubine s'effectue (sans que la cellule hépatique entre en jeu) dans le système réticulo-endothélial, rate, ganglions hémolymphatiques, cellules de Kupffer.

La bilirubine serait ensuite apportée au foie qui, au fur et à mesure des besoins la déverserait dans les conduits hépatiques (Brulé, Oberling).

Les éléments du système réticulo-endothélial et la rate en particulier achèvent la transformation des déchets résultant de l'hématolyse.

Chez les batraciens, la rate normale montre des cellules pigmentaires

(1) *Zeitsch. f. die gesamte exp. Medizin,* 1922, fasc. 28.
(2) *Annales d'Anat. pathol. méd. chirurgicale,* t. 1, nº 1, janvier 1924.

bourrées non seulement des débris d'hématies fragmentées, mais encore des masses de pigments sanguins jaunes, riches en fer et des mottes de pigments vert foncé (biliverdine) qui proviennent par oxydation des mottes de pigments jaunes ayant perdu leur fer.

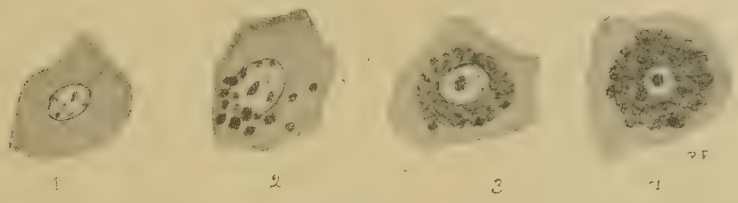


Fig. 9. — Transformation de l'hémoglobine en pigment biliaire dans une rate de lapin. 1, cellule au repos ; 2 granulations hémoglobiques ; 3, pigment ferrugineux ; 4, pigment biliaire (d'après Florentin).

Chez les mammifères on trouve à peu près la même disposition dans les macrophages, qui renferment, à côté du pigment hémolytique, le pigment ferrugineux qui se transforme en biliverdine.

Contrairement à l'opinion de quelques auteurs (Neumann) Perls admet avec Florentin que ce pigment ferrugineux répond à une phase de transformation de l'hématine en bilirubine.

Fig. 10. — Cellule de Kupffer bourrée de pigments biliaires (foie de salamandre, d'après Florentin).

Duvernay, se basant sur des recherches effectuées par Biondi, Lapicque et Meunier, estime qu'il faut distinguer au point de vue évolutif, l'hémoglobine dissoute de l'hémoglobine intraglobulaire. La première est transportée telle quelle dans la cellule hépatique ; la deuxième au contraire est élaborée par la rate. Ce qui est certain c'est que la rate est le seul organe dont les cellules renferment — à l'état normal — à la fois du pigment ferrugineux et du pigment biliaire, ce qui démontre bien sa fonction destructive de l'hémoglobine.

Le fer libéré dans la rate se trouve à l'état d'hydrate d'oxyde de fer (Auscher et Lapicque, Hecht, Kunkel) (c'est la rubigine de Lapicque). Ce fer libéré est phagocyté par les leucocytes et surtout par les éléments du système réticulo-endothélial.

La proportion du fer libre intrasplénique augmente considérablement au cours des affections hémoclasiques ; elle diminue au contraire au cours des maladies chroniques, tuberculose (Lapicque), des saignées répétées, de la grossesse (Charrin).

Si bien que la rate est le dépôt principal du fer libéré dans les transformations biligéniques, elle joue « avec le foie et la moelle osseuse le rôle de réservoir ferrique destiné à assurer la constance et le taux du pigment ferrugineux du sang » (Morat et Doyon).

Il n'est pas encore démontré que ce fer puisse être de nouveau utilisé par la rate pour fabriquer de l'hémoglobine (Ascher, Pugliese, Chevallier).

Ce ne serait pas en tout cas une fonction exclusivement réservée à la rate. On admet bien plus aisément que tous les pigments engendrés par l'activité splénique sont offerts par la voie sanguine aux organes hématopoiétiques pour une genèse de nouveaux globules rouges.

En somme c'est seulement dans les cellules spléniques et aussi — mais à un degré moindre — dans les cellules de Kupffer ; et, plus rarement encore, dans la moelle des os et dans les ganglions lymphatiques, que l'on peut trouver, en dehors des cas pathologiques des pigments biliaires à l'état figuré. Quant à la cellule hépatique elle ne forme pas de pigment biliaire.

B. — *BILIGÉNÈSE PATHOLOGIQUE*

C'est encore la rate qui sans contestation possible, doit être considérée comme le centre le plus actif de la biligénèse morbide. Ce processus biligénétique a été, à maintes reprises, décrit par les auteurs, au cours d'un grand nombre d'états pathologiques, parmi lesquels Duvernay cite surtout l'anémie pernicieuse, l'anémie botriocéphalique, la leucémie, les intoxications digestives, les cirrhoses, le diabète, les lésions rénales, la malaria, les affections cardiaques, etc.

La spirochétose ictéro-hémorragique détermine elle aussi l'hémosidérose splénique avec hypersécrétion biliaire. Florentin a suivi, pas à pas, les différentes phases de cette suractivité pigmentaire de la rate, chez un enfant mort de granulie. Les globules rouges et les masses hépatiques phagocytées par les macrophages se transforment en pigment ferrique que l'on peut colorer par la méthode de Perls ; plus tard le pigment ferrique se transforme lui-même en biliverdine sous l'aspect de fines sphérules intra-protoplasmiques. Ces sphérules englobées par les mononucléaires émigrent dans les vaisseaux spléniques puis de là dans ceux du foie.

III. — PHYSIOGENÈSE ET FONCTION HÉMATOPOIÉTIQUE

La première manifestation morphologique de la rate humaine apparaît assez tard, vers le stade de 7 millimètres, c'est-à-dire vers la fin du premier mois de la vie intra-utérine, sous l'aspect d'un amas cellulaire, dans la portion du mésogastre qui répond au mésoduodénum, au voisinage du pancréas dorsal. Au niveau de cette ébauche, l'épithélium cœlomique est

notablement épaissi, à tel point que certains auteurs ont vu dans cet épaississement l'origine même de la glande (Phisalix, Toldt). Pour d'autres, cette origine se trouverait dans l'épithélium intestinal directement (Maurer), ou indirectement (Kupffer) par l'intermédiaire des bourgeons pancréatiques.

Choronshitzky, Tonkoff, Kollmann, etc., admettent que, chez les mammifères, de nombreuses cellules se détachent de l'épithélium cœlomique et participent à la confection de l'amas splénique. Mais, actuellement, l'opinion de Laguesse, qui prévaut, n'accorde à la rate qu'une origine exclusivement mésenchymateuse. C'est, dit Laguesse, un simple épaississement du mésenchyme. Les cellules sont les unes étoilées, les autres sphériques. Les cellules étoilées, anastomosées entre elles, formeront le futur réticulum, tandis que les cellules restées arrondies deviendront les éléments hématopoiétiques et les cellules de la pulpe blanche. Les transformations hématopoiétiques de ces élements ont été bien décrites par un certain nombre d'hématologistes, en particulier par Jolly. Déjà, chez l'embryon de poulet, au 12e jour, apparaissent non seulement des lymphocytes, mais encore des myélocytes granuleux à grains acidophiles. Du 16e au 17e jour, on peut reconnaître tous les termes de passage entre les splénocytes granuleux et les leucocytes à grains α bacilliformes. Puis, à partir du 18e jour, la génèse des leucocytes diminue, elle cesse vers le 8e jour de la vie extraovulaire au moment même où cette fonction splénique commence à être assurée par la moelle des os.

C'est également vers le 12e jour que débute, dans la rate du poulet, la formation des globules rouges, érythrogénèse dont le maximum d'intensité est atteint vers le 17e jour. Les globules naissent dans les veinules aux dépens de petites cellules lymphoïdes germinatrices dont le protoplasma se charge, légèrement d'abord, d'hémoglobine et dont les mitoses nucléaires indiquent bien l'origine sur place ; puis progressivement ces érythroblastes deviennent les hématies ovoïdes de l'adulte.

Chez les mammifères, les cellules du mésenchyme se transforment en grosses cellules lymphoïdes à noyau souvent karyokinétique et à protoplasma basophile ; on peut voir aussi chez certains animaux quelques mastzellen et de rares mégakaryocytes (embryon de rat de 30 millimètres). Quant aux éosinophiles, ils ne sont décelables, chez le rat, que du 8e au 15e jour de la vie réelle. Notons encore que, chez le mammifère et chez l'homme, les corpuscules de Malpighi sont à peine indiqués au moment de la naissance. A l'âge adulte, la rate des mammifères ne produit plus de globules blancs, sauf à certaines périodes chez quelques animaux comme la taupe, le hérisson (Morel et Soulié).

D'autre part, à l'aide de saignées répétées, d'injection de cultures ou de toxines microbiennes, Dominici a pu déterminer — dans la rate de lapins adultes — la réapparition de neutrophiles et d'éosinophiles.

Dans la rate des mammifères, les globules rouges proviennent directement des cellules lymphoïdes indifférentes très souvent mitotiques qui, d'abord incolores, se transforment en mégaloblastes à protoplasma fai-

blement teinté par l'hémoglobine et à noyaux volumineux, puis en normoblastes. La genèse des hématies nucléées se poursuit encore alors même que celle des éosinophiles a depuis longtemps cessé. C'est ainsi que, chez l'être humain à terme, on peut trouver des hématies nucléées intraspléniques, et que, chez le rat, cette érythrogénèse se prolonge jusqu'à l'âge adulte. Chez l'homme, la rate cesse de fabriquer des globules rouges dans le cours de la première année et ce n'est plus qu'anormalement, après une envenimation, des hémorragies fréquentes, etc., que pareille fonction se montre à nouveau. On peut aussi réaliser expérimentalement cette érythrogénèse anormale, chez des rongeurs et surtout chez le cobaye (Jolly), par l'utilisation des facteurs hémolytiques dont l'action destructive semble exciter, par vicariance, le processus réparateur des tissus (envenimation, hémorragies, etc.) (Jolly).

Enfin, d'après les minutieuses recherches de Wright, les mégacaryocytes spléniques donneraient naissance aux globulins qui se détacheraient de leur surface cytoplasmique sous la forme de minuscules bourgeons.

Chez le vieillard, l'involution splénique se manifeste d'abord par une raréfaction du tissu lymphoïde progressivement remplacé par du tissu conjonctif, puis par un envahissement de plus en plus accentué du collagène qui finit par déterminer l'atrophie scléreuse de l'organe.

La raréfaction du tissu lymphoïde peut aussi être provoquée par l'inanition expérimentale ou par l'application des rayons X ou des rayons γ. Lorsque l'action de ces agents physiques est puissante, elle peut déterminer toutes les modalités morphologiques de la nécrobiose nucléaire depuis la pycnose jusqu'à la caryolise.

En résumé, la rate des mammifères et de l'homme n'est hématopoïétique, pour les globules rouges, que chez l'embryon et pendant une partie de la première année de la vie réelle ; elle devient ensuite au contraire, hématolytique. D'ailleurs, au cours de l'ontogénèse, la fonction hématopoiétique, dans son acception la plus complète, est tour à tour dévolue, chez les mammifères, à l'aire vasculaire, puis au foie, ensuite à la rate et enfin à la moelle osseuse. Mais la genèse des globules blancs granuleux est assez faible, tandis que la production des globules rouges est très active. Quoi qu'il en soit, cette production de globules granuleux si importante qu'elle puisse se montrer, à certaines phases, dans la rate embryonnaire, n'atteint jamais le degré d'activité qu'elle présente dans la moelle osseuse, et c'est ainsi que, chez l'homme, dès le deuxième mois de la vie réelle, la rate ne fabrique plus que des lymphocytes. Chez le vieillard, cette action lymphopoïétique elle-même s'efface devant la prépondérance de la fonction hématolytique. Enfin l'atrophie scléreuse vient mettre un terme à la vie physiologique de la rate.

IV. — FONCTION CHOLESTÉROGÈNE

Les observations anatomopathologiques sur la réaction des éléments du système réticulo-endothélial aux variations de la cholestérinémie indiquent nettement que la rate tire l'importance de son rôle dans le métabolisme des lipoïdes de sa nature réticulo-endothéliale.

On connaît aujourd'hui l'action des cellules histiocytes et des cellules réticulo-endothéliales dans la genèse du xanthome, du xanthélasma et aussi de certaines néoplasies à teinte jaunâtre, d'ordre purement inflammatoire. Ces tumeurs peuvent siéger un peu partout : dans la peau, les articulations, les voies génitales (salpingites xanthomateuses de Daniel et Barès). Les cellules néoplasiques sont les unes grandes, polyédriques (30 à 60 μ) et leur protoplasma, coloré en jaune-rouge par le Scharlach, renferme des cristaux de cholestérine. D'autres, fusiformes, sont chargées d'hémosidermine et d'autres enfin vacuolées sont remplies de graisses neutres et d'éther de la cholestérine. Presque toujours les xanthomes sont, en effet, liés à de la cholestérinémie (Pautrier et Lewy). Tous ces éléments sont des histiocytes ayant subi une métamorphose graisseuse.

D'autre part, Anitschkow (1) a montré que dans l'hypercholestérinémie expérimentale chez le lapin, des lipoïdes anisotropes dérivés de la cholestérine s'accumulent non seulement dans le foie, les ganglions lymphatiques, mais surtout dans la rate et la moelle osseuse.

Enfin dans la splénomégalie du type Gaucher, apparaît avec netteté la transformation des cellules réticulées de la rate en éléments vacuolisés remplis d'une substance lipoïde phosphorée présentant des caractères voisins de la lécithine, transformation encore liée à de l'hypercholestérinémie. Il nous paraît donc logique d'exposer ici le rôle de la rate dans la cholestérogénèse.

Ce rôle consiste dans la sécrétion interne d'un principe nécessaire à la production de cholestérine dans le sang et dans les tissus. Nous en avons fait la démonstration expérimentale (2). Nous avons démontré ce rôle par des expériences *in vitro* et *in vivo*.

Expériences « in vitro ».

On ponctionne le ventricule gauche d'un chien et l'on recueille aseptiquement une certaine quantité de sang, sur le sérum duquel on pratique de jour en jour le dosage de la cholestérine par la méthode de Grigaut.

On constate :

1° que la cholestérine augmente dans le sérum des animaux normaux

(1) *Zieglers Beiträge z. path. Anat.*, vol. 57, 1914.
(2) *C. R. Acad. des Sc.*, t. CLXX, 1920, t. CLXXVIII, 1924-1926.

qui cinq à six heures avant la ponction du cœur ont ingéré un repas riche en graisses.

Moyenne de 14 expériences.

Dosage immédiat	1 gr. 652 par litre
2e jour.	1 gr. 783 + 0 gr. 131
3e jour.	1 gr. 812 + 0 gr. 160
4e jour.	2 gr. 011 + 0 gr. 359
5e jour.	1 gr. 665 + 0 gr. 013

2° la cholestérine diminue au contraire dans le sérum des chiens dératés, toutes choses égales d'ailleurs au point de vue alimentation et digestion, c'est-à-dire cinq à six heures après un repas gras.

Moyenne de 8 expériences.

Dosage immédiat	2 gr. 181 par litre
2e jour.	1 gr. 985 — 0 gr. 196
3e jour.	1 gr. 981 — 0 gr. 200
4e jour.	1 gr. 533 — 0 gr. 548
5e jour.	1 gr. 678 — 0 gr. 503

3° Dans le sérum d'un chien dératé, et toujours après un repas gras, on peut faire reparaître l'augmentation du taux de la cholestérine, si l'on a préalablement pratiqué une autogreffe de rate en semis sur l'animal, ou si l'on additionne le sérum d'extrait aqueux de rate desséchée.

Moyenne de 3 expériences sur un animal après homogreffe.

Dosage immédiat	1 gr. 703 par litre
2e jour.	1 gr. 894 + 0 gr. 191
3e jour.	1 gr. 999 + 0 gr. 296
4e jour.	2 gr. 032 + 0 gr. 319
5e jour.	1 gr. 779 + 0 gr. 276

Moyenne de 2 expériences par addition d'extrait de rate au sérum d'un animal dératé.

Dosage immédiat	2 gr. 036 par litre
2e jour.	2 gr. 320 + 0 gr. 284
3e jour.	2 gr. 428 + 0 gr. 392
4e jour.	2 gr. 375 + 0 gr. 339
5e jour.	2 gr. 330 + 0 gr. 294

Le pouvoir cholestérogénique ne se manifeste pas dans le sang d'un animal normal prélevé après un repas sans graisse. On voit dans ces conditions le taux de la cholestérine s'abaisser légèrement dans le sérum.

Dosage immédiat	2 gr. 026 par litre
2e jour.	1 gr. 801 — 0 gr. 225
3e jour.	1 gr. 757 — 0 gr. 269
4e jour.	1 gr. 731 — 0 gr. 295
5e jour.	1 gr. 743 — 0 gr, 283

Il découle de ces expériences que le tissu réticulo-endothélial fournit un agent indispensable à la production de cholestérine.

Nous avons étudié l'action du sérum de la veine splénique d'un chien normal en digestion d'un repas gras. L'injection de ce sérum (15 cc.) pratiquée dans la saphène huit heures après un repas gras sur un chien dératé a été suivi d'un abaissement considérable de la pression sanguine d'une mydriase intense, de vomissements et de torpeur. L'animal s'est remis au bout d'une heure. L'analyse du sérum du chien ayant reçu l'injection a donné les chiffres suivants :

Dosage immédiat	1 gr. 423 par litre
2e jour.	1 gr. 461 + 0 gr. 038
3e jour.	1 gr. 450 + 0 gr. 027
4e jour.	1 gr. 406 — 0 gr. 017

Si la cholestérogénèse que l'on observe dans ces conditions dans le sérum des animaux normaux ne s'est pas produite, du moins, l'injection de sérum splénique a-t-elle empêché la cholestérolyse qui est de règle dans le sérum des animaux dératés.

Le fait que l'ingestion d'un repas gras est nécessaire pour constater l'accroissement de la cholestérinémie *in vitro* porte à croire que c'est aux dépens des graisses absorbées que se produit la cholestérogénèse. Nous avons dosé dans le sérum les lipides en totalité, l'insaponifiable (comprenant la cholestérine), la cholestérine et les acides gras. Si c'est aux dépens de ces derniers que se forme la cholestérine, on doit, parallèlement à l'accroissement de cette dernière, constater une diminution de la quantité d'acides gras.

Moyenne de 3 expériences.

Lipides totaux.

Dosage immédiat. . .	7 gr. 972	4e jour. . .	7 gr. 683

Insaponifiable.

Dosage immédiat. . .	1 gr. 672	4e jour. . .	2 gr. 150

Cholestérine.

Dosage immédiat. . .	1 gr. 576	4e jour. . .	1 gr. 918

Acides gras.

Dosage immédiat. . .	6 gr. 300	4e jour. . .	5 gr. 533

L'activité cholestérogénique de la rate doit donc s'exercer au moment de la digestion (1) (son débit circulatoire est accru au même moment) et paraît s'exercer en transformant les acides gras de la digestion.

Ces vues sont pleinement confirmées par les expériences *in vivo*.

Expériences « in vivo ».

Ch. Robin avait signalé que le sang de la veine splénique contient plus de cholestérine que le sang des autres branches de la veine porte.

Fait plus remarquable, la teneur en cholestérine du sang veineux splénique est considérablement augmentée à la suite d'une injection d'acide chlorhydrique dans le duodénum. L'hypercholestérinémie générale dans ces conditions débute 5 minutes après l'injection d'acide dans l'intestin et dure environ 1 heure 1/2. Or cette hypercholestérinémie expérimentale qui fait penser par le mécanisme de son déclanchement à l'hypercholestérinémie digestive ne se produit plus après la splénectomie. Nous avons constaté que la période pendant laquelle la veine splénique déverse un flux de cholestérine correspond à une phase de suractivité circulatoire dans la rate.

Sur l'origine de cette cholestérine qui apparaît dans le sérum de la veine splénique il est important de remarquer que l'hématolyse joue nécessairement un rôle dans sa production.

Le pouvoir cholestérogène de la rate se manifeste d'ailleurs dans la cholestérogénèse comparée des pulpes d'organes et tissus abandonnés en milieu aseptique ou en présence de NaF. La production de cholestérine dans la rate est considérable : 488 o/o de cholestérine en plus. Cette valeur est incomparablement supérieure à l'augmentation que l'on peut observer dans d'autres pulpes d'organes (2).

Le fait cependant que d'autres tissus abandonnés aseptiquement à eux-mêmes s'enrichissent en cholestérine comme nous l'avons constaté indique que la production de cholestérine si elle est plus active dans la rate n'en est pas moins une manifestation du chimisme cellulaire dans son acception la plus générale.

(1) Le sérum prélevé sur les animaux à jeun non seulement ne présente pas de cholestérogénèse mais une cholestérolyse très accusée.

Moyenne de 6 expériences.

Dosage immédiat	2 gr. 408 par litre
2e jour.	2 gr. 045 — 0 gr. 363
3e jour.	1 gr. 780 — 0 gr. 628
4e jour.	1 gr. 371 — 1 gr. 037
5e jour.	1 gr. 403 — 1 gr. 005

(2) L'origine de la cholestérine aux dépens des graisses neutres est corroborée par ce fait que si à de l'extrait de rate que l'on abandonne aseptiquement on ajoute une solution de savons, il se produit de la cholestérine en petite quantité.

L'ablation de la rate d'ailleurs loin d'abaisser la cholestérinémie est suivie d'une hypercholestérinémie qui dure quelques semaines.

La rate pas plus qu'aucune autre glande particulière ne saurait être considérée comme l'organe sécréteur exclusif de la cholestérine.

Il faut donc trouver à l'influence de la rate sur la cholestérinémie générale une autre explication que le flux de cholestérine par la veine splénique. L'augmentation de la sécrétion proprement splénique de cholestérine ne suffirait pas à expliquer l'hypercholestérinémie générale dans tous les cas. Colombiès (1) a signalé que le taux de la cholestérine peut après une injection duodénale d'acide être plus élevé dans les veines mésentériques que dans les veines spléniques ; également qu'il est plus considérable dans la veine que dans l'artère rénale. Plus récemment, Grigaut a montré que la tétanisation du muscle s'accompagne d'une libération de cholestérine par le muscle. L'excitation faradique des nerfs moteurs provoque l'enrichissement du sang veineux des muscles en cholestérine.

Mais il n'en va pas de même si l'on enlève préalablement la rate aux animaux.

A des chiens à jeun nous avons enlevé la rate, puis nous avons sectionné les nerfs sciatique et crural. Nous avons alors excité faradiquement les deux nerfs pendant 5 minutes.

Voici les résultats de ces expériences sur des animaux splénectomisés :

Moyenne de 6 expériences	Teneur en cholestérine du sérum du sang artériel par litre	Teneur en cholestérine du sérum du sang veineux par litre
Avant toute intervention . .	1 gr. 180	1 gr. 184
Après section des nerfs sciatique et crural	1 gr. 132	0 gr. 992
Après excitation faradique des nerfs sciatique et crural. . .	1 gr. 093	0 gr. 971

Or l'enrichissement ordinaire du sang veineux fémoral en cholestérine pendant l'excitation des nerfs moteurs sur l'animal est d'environ 25 0/0.

Il ne se produit plus si l'animal est privé de rate.

Aussi avons-nous tenté de rendre à l'organisme des splénectomisés le pouvoir cholestérogène par injection d'extrait de rate. L'épreuve a parfaitement réussi.

A un chien de 14 kilos chloralosé, splénectomisé, dont on vient d'exciter le sciatique et le crural, sectionnés, et qui a présenté à la suite de cette excitation une teneur en cholestérine de :

Pour le sang artériel : 1 gr. 258. Pour le sang veineux fémoral : 1 gr. 013.

Nous avons injecté lentement pendant que se continuait l'excitation 100 centimètres cubes d'extrait aqueux de rate de bœuf (préparé par

(1) *Thèse de Toulouse*, 1924.

macération d'une rate de bœuf pulpée dans son poids d'eau salée pendant 48 heures à 0°, puis centrifugation et filtration).

Au bout de 5 minutes d'excitation, la teneur en cholestérine était de :

Pour le sang artériel : 1 gr. 250. Pour le sang veineux fémoral : 1 gr. 578.

Au bout de 10 minutes d'excitation la teneur en cholestérine était de :

Pour le sang artériel : 1 gr. 250. Pour le sang veineux fémoral : 1 gr. 500.

De cette expérience on pourrait tirer la conclusion que la rate fournit au sang un produit cholestérogène, c'est-à-dire dont l'action a pour effet l'enrichissement du sang en cholestérine, cette cholestérogénèse ayant lieu en l'espèce dans les muscles.

Mais un produit de sécrétion interne doit pouvoir être retrouvé au moins quant à son action physiologique dans le sang artériel.

L'expérience suivante montre bien le passage d'un produit de sécrétion interne à action cholestérogène, dans le sang artériel.

Sur un chien chloralosé dont le crural et le sciatique ont été sectionnés d'un côté, on applique une pince sur le hile vasculaire de la rate, de manière à isoler cet organe. Puis on faradise les bouts périphériques des deux nerfs pendant cinq minutes. Au bout de ce temps on recueille un échantillon du sang de l'artère fémorale et de la veine fémorale. On constate que le taux de la cholestérine dans le sang veineux fémoral est inférieur à celui du sang artériel fémoral.

	Cholestérine		Cholestérine
Sang artériel p. 1.000 gr.	1 gr. 875	Sang veineux p. 1.000 gr.	1 gr. 800

Desserrons la pince de façon que la circulation se rétablisse dans la rate et répétons la faradisation des nerfs. Nous constatons que le sang de la veine fémorale contient plus de cholestérine que celui de l'artère.

	Cholestérine		Cholestérine
Sang artériel p. 1.000 gr.	1 gr. 800	Sang veineux p. 1.000 gr.	2 gr. 142

Appliquons de nouveau la pince sur le pédicule vasculaire et faradisons les nerfs. Au bout de 5 minutes, recueillons du sang de l'artère fémorale. Nous retrouvons dans ce dernier le déficit de cholestérine que nous avons constaté dans la première partie de l'expérience.

Ainsi il a suffi d'interrompre la circulation splénique pour que la cholestérogénèse dans les muscles soit supprimée ou tout au moins considérablement diminuée, tandis que le rétablissement de la circulation splénique permet l'arrivée dans les muscles et naturellement par la voie artérielle d'un produit endocrine fourni par la rate et qui est un facteur de la cholestérogénèse musculaire.

La sécrétion interne cholestérogénique de la rate nous paraît ainsi démontrée.

Nous verrons plus loin que cette libération par la rate du principe efficient de la cholestérogénèse s'accompagne de manifestations motrices objectives.

La rate fournit donc par sécrétion interne un produit qui détermine par son action une formation plus considérable de cholestérine.

Quel est le mécanisme de cette formation ? Les expériences que nous avons signalées relatives à l'influence de l'alimentation grasse sur la cholestérogénèse *in vitro* d'une part, d'autre part le fait découvert par nous que l'analyse des lipides du sérum abandonné aseptiquement décèle une augmentation de la cholestérine parallèlement à la diminution des acides gras semble bien montrer que c'est au dépens des acides gras que la sécrétion interne de la rate provoque l'augmentation de cholestérine, phénomène en rapport d'ailleurs avec le rôle antitoxique de la rate, les acides gras se présentant sous la forme de savons qui sont comme on le sait des agents pouvant exercer une action nocive sur l'organisme en particulier sur les hématies.

Parmi les troubles apportés par la splénectomie au métabolisme des lipides, on peut signaler la dégradation incomplète des corps gras dont la combustion reste imparfaite. Si à des lapins de la même portée les uns normaux les autres dératés, on fait des injections d'huile émulsionnée, en suivant l'élimination urinaire des corps cétoniques, on constate qu'elle est plus considérable chez les splénectomisés. L'injection d'huile déterminant chez le lapin normal l'apparition de 2 milligrammes de corps cétoniques par kilogramme, tandis qu'elle fait appaître dans l'urine des dératés de 5 à 15 milligrammes de corps cétoniques.

V. — ROLE DE DÉFENSE

Il est aujourd'hui hors de doute que la rate doit être envisagée comme un des principaux éléments de défense de l'organisme. Il n'y a plus lieu de discuter, comme on l'a fait souvent, si un tel rôle s'efface devant le pouvoir bactéricide plus important d'autres organes, comme le foie ou s'il lui est exclusivement réservé. Pareil débat n'offre plus aucun intérêt puisque la trame réticulo-endothéliale de la rate est anatomiquement semblable aux éléments du vaste système de Aschoff avec, évidemment, un fonctionnement sensiblement identique. Mais il n'en est pas moins vrai que cette lutte bactéricide est tellement plus circonscrite, plus nette dans la rate, qu'elle retient davantage l'attention et mérite une étude plus minutieuse. Au cours des infections, la rate se gorge en effet d'éléments pathogènes, au même titre qu'un simple phagocyte ou qu'un simple ganglion lymphatique. C'est le repaire des hématozoaires a dit Laveran, c'est aussi celui des bacilles d'Eberth ; c'est également, chez le

singe, le refuge des spirilles d'Obermeier, alors que, sur la fin de la crise, le sang n'en contient plus (Soudakewitch) (1).

La phagocytose splénique est bien connue depuis les recherches de Hoffman, de Langerhans, de Ponfick et surtout de Werigo (2). On sait par exemple que de fines particules de colorants insolubles, injectées dans le sang, sont d'abord englobées par des leucocytes; ceux-ci entraînés par le courant sanguin, finissent par s'arrêter dans l'inextricable labyrinthe splénique où ils sont phagocytés, corps et bien, par les macrophages histiocytes. On les retrouve plus tard dans les cellules de Kuppffer. Les bactéries sont pareillement arrêtées, avec des conséquences variables suivant leur degré de virulence.

Les bactéries non pathogènes sont détruites avec la plus grande rapidité (Wyssokowitsch) (3) mais le rôle bactériophagique de la rate se complique singulièrement lorsqu'il s'agit de spores; elle s'hypertrophie alors (Gamaleïa) et lutte désespérément pour *lyser* ces objets qui persistent à vivre au sein du réticulum splénique : « des spores de pénicillium furent trouvées vivantes, 7 jours après l'injection, des spores de *bacillus subtilis*, 78 jours » (Bezançon) (4).

On peut, d'ailleurs, mettre en évidence toutes les phases histologiques de la lutte antibactérienne des macrophages spléniques en prenant, comme matériel, des animaux réfractaires, relativement à telle affection. C'est ainsi que Metchnikoff a pu suivre, pas à pas, tous les stades de l'infection charbonneuse chez le rat blanc. Dans la rate considérablement hypertrophiée, les macrophages sont bourrés de bactéries charbonneuses, comme ils le sont — à l'état normal — d'hématies déficientes. Presque toujours les bactéries phagocytées, ou, tout au moins, leurs parties déjà dégénérées sont incluses dans des vacuoles cytoplasmiques. Il est évident que la phagocytose est rendue plus difficile suivant le degré de sensibilité de l'animal et la virulence de la bactérie. Lorsque cette virulence est extrême, la rate succombe comme le ferait un simple neutrophile. Mais, est-ce une raison pour conclure avec Werigo que la phagocytose splénique est restreinte et s'efface devant celle du foie ? Il n'en est rien ! Portion du grand plasmode réticulo-endothélial, la rate joue le rôle d'un blockhaus important contre l'invasion microbienne. Elle lutte, — efficacement ou non — et, dans ce dernier cas, jusqu'au moment où, les bactéries restant maîtresses du terrain et transportées par la voie sanguine, vont se trouver aux prises avec les cellules de Kupffer du foie, et ainsi de suite, de proche en proche, dans les différentes parties du système de Aschoff. C'est, en pareilles circonstances, que l'activité vicariante apparaît, avec tout son développement, dans les glandes hémales péri-duodénales ou péri-appendiculaires. Au cours de cette action défensive, les corpus-

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1891.
(2) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1894.
(3) *Zeitsch. f. Hygiène*, 1886.
(4) *Gazette des Hôpitaux*, 1896.

cules de Malpighi augmentent de volume ; on y peut voir des cinèses nombreuses (Barbacci et Martinotti chez la souris charbonneuse, Bezançon et Werigo, chez le lapin). Ils augmentent également au cours des pyrexies (fièvre typhoïde, kala-azar, paludisme, etc.). Il est même extrêmement facile de provoquer expérimentalement une semblable hyperplasie, en liant les veines spléniques d'un chien. Au bout de quelques mois les corpuscules tranchent, sous forme de grains jaunâtres assez volumineux, sur la teinte brune de la rate ; ajoutons qu'en telle occurence, la capsule et les cloisons fibreuses sont également hyperplasiées (Abelous, Argaud, Soula). Ces hypertrophies sont logiquement conditionnées par des excitations lymphogéniques et fibroplastiques dues à la rétention des toxines microbiennes ou dégénératives qui auraient dû être expulsées par l'émonctoire veineux. Il est également à présumer qu'une pareille excitation détermine — par des processus analogues — les variations de la pulpe blanche au cours de la vie. Relativement abondants durant l'enfance et l'adolescence, les cordons de Billroth commencent à régresser chez l'adulte et cette involution lente et continue aboutit à la disparition complète — chez le vieillard — des gaines lymphoïdes et des corpuscules de Malpighi.

La genèse réactionnelle des tissus phagocytaires, indispensable dans la lutte de l'organisme jeune contre les infections de toute sorte qui assaillent les premiers âges, diminue, en effet, d'opportunité, à mesure que l'homme vieillit et qu'ayant résisté à toutes ces atteintes morbides, il s'immunise de par leur fait.

Mais la phagocytose et la cytolyse ne sont qu'un des aspects de la défense splénique. Il y a plus : la rate est également zymogénique. En effet l'action fermentative des macrophages histiocytes, qui pullulent dans la rate, est connue depuis Metchnikoff. D'autre part la présence intra-splénique d'un ferment hémolytique est démontrée par un certain nombre de constatations. On sait par exemple que la splénectomie diminue considérablement l'hémolyse et que le blocage du système de Aschoff la diminue également chez le lapin injecté avec du sang de mouton (Murata).

La sécrétion de cette hémolysine est tellement accusée dans la rate que l'irradiation de cette glande suffit à augmenter la coagulabilité du sang (Stephan). L'irradiation thérapeutique de la rate donne d'ailleurs d'excellents résultats dans certains cas d'hémophilie. On ne saurait en terminant, trop remarquer, avec Oberling, combien les actes phagocytaires, cytolytiques et fermentatifs sont presque exclusivement réservés au système réticulo-endothélial.

L'irradiation de la rate accroît (d'après Manoukinne) la quantité des hémolysines, des agglutinines et des bactériolysines (1).

L'augmentation des alexines observée après irradiation de la rate, serait due à l'hypersécrétion de leucocytolysines par les cellules spléni-

(1) *Journal de Physiol. et de Path. générale*, t. XXIII, n° 1, pp. 70 et 92.

ques. L'alexine serait ainsi libérée par la désagrégation leucocytaire (Manoukinne). De telle sorte qu'on est amené — en raison des connexions internes entre les multiples pièces de cet immense plasmode — à l'idée d'une réaction antimicrobienne, non pas seulement locale, mais d'ordre plus général, à l'idée d'une réaction de l'organisme tout entier. La rate, fraction importante du système de Aschoff, doit certainement intervenir pour une large part, dans le mécanisme de l'immunité (1).

III

FONCTIONS PARTICULIÈRES DE LA RATE (2)

CIRCULATION SPLÉNIQUE. INNERVATION DE LA RATE

Au point de vue de la mécanique circulatoire, la rate est un diverticule dans le territoire abdominal, en particulier pour les circulations hépatique et stomacale (Gray, Dobson, Longet).

La rate présente des mouvements propres qu'il est possible d'enregistrer par la méthode pléthysmographique en inscrivant ses variations de volume.

Ces mouvements propres de la rate sont dus à l'existence de fibres contractiles dans la capsule splénique. Ces fibres sont d'ailleurs très variables en importance, suivant les espèces. La rate du chien est assez riche en éléments contractiles, celle de l'homme très pauvre. Quelle que soit l'influence de ces mouvements sur l'activité de la circulation à travers la rate, il importe de signaler que les variations de la pression artérielle représentent le facteur qui retentit le plus puissamment sur les changements de volume de la rate. Cela tient à certaines particularités anatomiques spéciales.

(1) Pour Manoukinne, la phagocytose splénique ne serait qu'un épisode partiel terminal d'une lutte autodéfensive de l'organisme dans lequel la rate jouerait un rôle prépondérant.

L'introduction dans l'organisme d'un antigène déterminerait la sécrétion des leucocytolysines spléniques qui stimuleraient les fonctions leucopoïétiques de la moelle osseuse et antileucocytolytiques du foie. D'où hyperproduction de leucocytes et retard dans leur désagrégation. Mais l'échéance finit par arriver. Une certaine leucocytolyse plus ou moins importante survient. La phagocytose intervient alors « pour l'épuration du champ de bataille, encombré par les détritus des éléments ».

(2) Les recherches des dernières années (J. Barcroft et ses collaborateurs, Léon Binet et H. Çardot) ont montré que la rate devait être considérée comme un réservoir d'éléments figurés du sang, réservoir contractile dont la chasse est effectuée à la suite du travail musculaire, d'une hémorragie, de l'asphyxie ; cette splénocontraction fait passer dans le sang circulant les éléments figurés accumulés dans cet organe (consulter l'article « Asphyxie » du Tome *Respiration*, t. V).

Conditions de la circulation splénique. — Jolly et Chevallier les ont étudiées. Les vaisseaux de la rate présentent une structure spéciale : l'existence d'une bague fibreuse inextensible au lieu de pénétration de l'artère terminale dans le tissu lymphoïde. Cette bague dit Chyray constitue un barrage contre lequel vient « buter et mourir l'hypertension ». La richesse de l'artère splénique en fibres musculaires est remarquable. Chevallier attirant l'attention sur les grandes dimensions des sinus a pu écrire : « Le sang sortant d'un défilé tombe dans un lac ». La pulpe est un organe de stase. Le sang y séjourne longuement et sous une pression sensiblement égale à celle de l'artère splénique en raison de la bague servant d'orifice aux artères de type terminal.

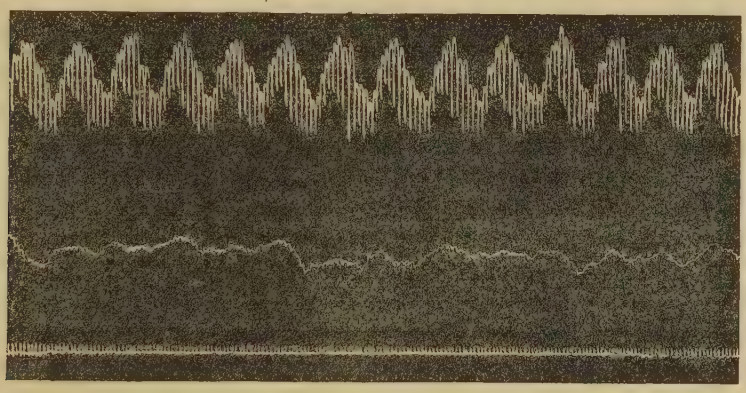


Fig. 11. — Pléthysmogramme splénique (2e ligne) et pression carotidienne chez un chien à jeun. Temps en 1/2 seconde.

Il faut encore noter l'existence d'une crête hélicoïdale formée dans le sinus par les cellules de l'endothélium. Il doit donc se produire dans la masse sanguine un courant marginal hélicoïdal, assez lent pour que les globules s'engagent dans les stomates des sinus veineux.

Roy a étudié les variations de volume et les mouvements propres de la rate (1881) à l'aide d'un pléthysmographe à transmission liquide. Celui-ci présentait l'inconvénient de traduire infidèlement ces variations de volume. Ainsi Roy a-t-il pu nier l'influence de la pulsation cardiaque. Ces variations d'origine cardiaque sont au contraire constantes et très marquées comme l'ont vu beaucoup d'expérimentateurs. Nous l'avons vérifié dans un grand nombre d'expériences pratiquées avec un pléthysmographe à air. Le graphique des changements de volume de la rate traduit l'influence primordiale de la pression sanguine. Le volume de la rate en subit toutes les fluctuations.

On y relève les variations systoliques et les oscillations respiratoires de la pression. On observe également les ondes dues aux mouvements propres de la rate décrites par Roy. Il nous a paru que ces ondes ne présen-

tent point la régularité de rythme et d'intensité signalée par cet auteur et quelques autres après lui. Nous avons même fréquemment constaté leur absence sur l'animal à jeun. Au moment de la digestion, le volume de la rate s'accroît considérablement (la capacité splénique est d'ailleurs énorme : on peut sur le cadavre dilater une rate jusqu'à décupler son poids). Mais de plus les mouvements propres de la rate sont accrus en intensité et en fréquence. Une injection d'acide chlorhydrique à 4 o/oo dans le duodénum accroît l'amplitude des variations dues à l'influence cardiaque et à l'influence respiratoire sur la pression sanguine dans la rate. Cette amplitude accrue des variations de pression est due à la vaso-dilatation. Elle s'accompagne d'une augmentation considérable du volume

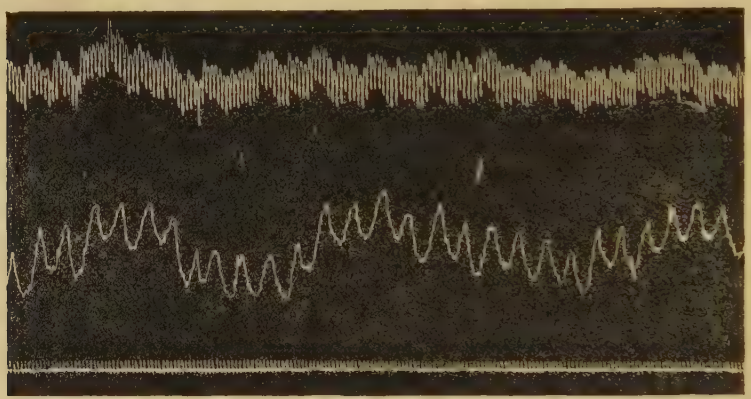


Fig. 12. — Pléthysmogramme splénique après injection d'acide chlorhydrique dans le duodénum (suite du graphique de la figure précédente).

de l'organe. Mais on observe également un accroissement de l'amplitude des mouvements propres de la rate et une accélération de la fréquence de leur rythme (Laporte et Soula) (1). Ces phénomènes coïncident avec la période d'activité cholestérogénique de la rate.

Ces manifestations motrices peuvent être provoquées par l'injection intraveineuse de sécrétine aussi bien que par l'injection d'acide dans le duodénum.

La relation que nous venons de signaler entre l'activité circulatoire dans la rate et la fonction cholestérogénique nous l'avons retrouvée d'une manière encore plus évidente dans les faits de cholestérogénèse musculaire. Le débit de la veine splénique tout d'abord est considérablement accru pendant la période où l'on excite les nerfs moteurs d'un membre. L'inscription des changements de volume de la rate fournit des graphiques qui révèlent avec une régularité parfaite les modifications circulatoires suivantes dans la rate pendant le travail musculaire (2).

(1) *C. R. Soc. Biol.*, 1920.
(2) *C. R. Ac. des Sc.*, 1926 ; *C. R. Soc. Biol.*, 1926.

Au début de la tétanisation il se produit une courte rétraction de la rate suivie d'une augmentation de son volume qui persiste pendant toute la durée de l'excitation. A la fin de l'excitation la rate revient à son volume et à son débit normal en présentant toutefois un léger degré de rétraction. C'est cette phase de rétraction consécutive à l'effort que Barcroft a observée par la méthode radiographique et signalée dans un travail récent (1).

Ces phénomènes ne subsistent point sur l'animal dont on sectionne le bulbe et les nerfs pneumogastriques et maintenu en vie par la respiration artificielle. Ils sont donc sous la dépendance d'une excitation des centres bulbaires. Geppert et Zunz avaient signalé l'action excitante pour les

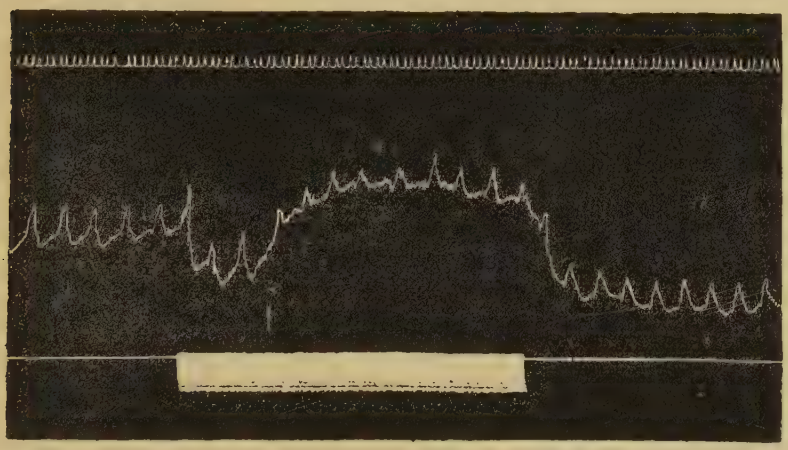


Fig. 13. — Pléthysmogramme de la rate pendant l'excitation faradique des nerfs sciatique et crural d'une patte postérieure sur le chien. Temps en seconde.

centres respiratoires des métabolites de la contraction musculaire (CO^2, acide lactique). L'excitation des centres bulbaires qui déterminent les mouvements de la rate pendant la tétanisation résulte elle aussi de l'action du sang veineux, car si on lie le pédicule vasculaire du membre tétanisé les phénomènes caractéristiques de suractivité circulatoire ne se produisent plus dans la rate.

Ces faits ne sont-ils pas à rapprocher des observations anciennes, populaires, sur les relations entre l'effort et la douleur hypogastrique. Celle-ci pourrait trouver son explication dans les phénomènes congestifs que nous venons de décrire.

Les fonctions motrices de la rate sont sous la dépendance du système nerveux. Les expériences de Claude Bernard, Schiff, Tarchanoff et Bochefontaine l'ont mis en évidence. La section des splanchniques est suivie d'une dilatation de la rate, ce qui semble indiquer que ce nerf exerce

(1) *Journ. of Physiol.*, déc. 1925.

normalement une influence tonique sur la capsule élastique et contractile (Moreau).

Roy ayant observé que l'excitation des nerfs sensibles déterminait la contraction de la rate même après section des deux vagues et des deux splanchniques admit l'existence de centres automatiques périphériques dans la rate elle-même.

Schafer et Moore (1) considèrent également que la contractilité de la rate lui est propre et peut s'exercer en dehors du système nerveux, et qu'elle reçoit du système nerveux central des filets inhibiteurs et moteurs par la voie du splanchnique.

Les mouvements de la rate peuvent être déterminés par excitation du plexus splénique ou cœliaque, du nerf splanchnique, principalement le gauche, du ganglion semi-lunaire, du grand sympathique, de la moelle à sa partie supérieure, du bulbe ou de l'écorce cérébrale. De même ils se produisent par mécanisme réflexe si l'on excite le bout central des nerfs sensitifs. L'excitation du bout périphérique des vagues sectionnés après atropinisation détermine également des mouvements de la rate. Les filets sympathiques destinés à la rate sortent de la moelle de la troisième racine cervicale à la sixième racine dorsale (Schafer et Moore).

L'épreuve de la nicotine assigne à ces fibres un relai dans la chaîne dorsale sympathique et probablement dans le ganglion semi-lunaire (Schafer et Moore).

L'asphyxie exagère les mouvements propres de la rate.

L'extrait de pulpe nerveuse détermine une ampliation particulièrement remarquable des mouvements propres (Schafer et Moore).

Les mouvements de la rate sont influencés par la strychnine, le camphre, l'eucalyptus, le seigle ergoté (Beaunis) qui sont constricteurs. Ils sont supprimés par le curare (Bulgak). Ils sont exagérés par le froid. La strychnine, Robin (2) l'avait remarqué, détermine la rétraction de la rate et, si les convulsions apparaissent, au contraire, sa dilatation. Cette observation ancienne se trouve vérifiée par les faits que nous avons mis en lumière sur la liaison du travail musculaire et de l'activité circulatoire splénique.

RATE ET DIGESTION

La digestion s'accompagne d'une dilatation avec hyperémie considérable de la rate pendant plusieurs heures après le repas. Le sang sort noir de la rate en digestion alors qu'il en sort rouge dans le jeûne (Claude Bernard, Estor et Saintpierre).

On a attribué à la rate une intervention dans la sécrétion des sucs

(1) *Journ. of Physiol.*, 1896.

(2) Art. Rate. *Dict. encyclopédique des sciences médicales de Dechambre*, 1874.

digestifs. La sécrétion d'un suc protéolytique actif par le pancréas serait conditionnée par l'absorption des produits peptoniques de la digestion stomacale modifiés par la rate. Telle fut à son origine la théorie des pancréatogènes émise par Schiff et soutenue par Herzen.

L'influence favorisante des extraits spléniques sur le pouvoir digestif du suc pancréatique a été depuis vérifiée par de nombreux auteurs. Gachet et Pachon (1) ont montré que la macération de pancréas d'un animal dératé présente une diminution de pouvoir digestif qui peut être ramenée à la normale par addition de sang splénique. Le fait a été reproduit par un grand nombre d'auteurs (Prevost et Batelly, Bellamy, Mendel et Rettger, Ciaccio).

Camus et Gley admettent que la transformation du trypsinogène en trypsine peut résulter de deux mécanismes d'activation : l'un se produisant dans le canal intestinal, l'autre, intrapancréatique, résultant de l'action d'une hormone d'origine splénique sur le zymogène pancréatique *in situ*. Ce point de vue trouve un appui dans les faits connus de sécrétion directe de suc protéolytique actif par le pancréas.

Delezenne et Frouin voient l'agent de l'activation du trypsinogène dans le calcium. On verra plus loin quelle est l'importance de la rate dans le métabolisme des matières minérales et particulièrement du calcium. Malgré les faits contradictoires énoncés dans ces dernières années (Lombroso et Manetta, Inlow) la théorie de Schiff a donné lieu à une série de recherches qui la confirment plus qu'ils ne la détruisent. Il est acquis que la substance activante, si elle existe, n'est point un ferment car elle est thermostable et résisterait à 100° degrés, elle serait d'origine leucocytaire et probablement minérale (Delèzenne, Pawlow).

En toute occurrence, le rôle que la rate exercerait à l'égard de la sécrétion digestive du pancréas n'est pas indispensable puisque les animaux dératés peuvent vivre sans troubles digestifs.

Nous devons cependant signaler ici une observation personnelle (sur laquelle nous aurons à revenir) sur l'utilisation digestive des aliments chez les animaux dératés. Nous avons constaté sur des lots de lapins normaux et dératés soumis à un régime identique que les dératés éliminent une quantité de matières fécales nettement plus considérable, et l'augmentation de poids des matières fécales n'était pas imputable à l'eau car l'excédent s'observait aussi bien sur les matières solides après dessiccation.

L'importance des fonctions de la rate dans la nutrition d'une part, et le rôle joué dans le déclanchement de l'activité splénique par l'arrivée des acides dans le duodénum peuvent inciter à voir dans le rôle pancréatogène de la rate une manifestation particulière de son intervention dans la nutrition. Les fonctions nutritives de la rate subissent, en effet, un renforcement périodique déterminé par le rythme digestif.

(1) *Congrès Méd.*, Paris, 1900.

RATE ET NUTRITION

Malpighi le premier a remarqué après la ligature du pédicule vasculo-nerveux de la rate une voracité particulière des animaux. Rusch, Denis, Dupuytren ont également constaté cette augmentation de l'appétit chez les animaux dératés. Dalton (1867) et Flint (1870) l'ont aussi observée et Legros (1875) a vérifié le fait dans un grand nombre d'expériences sur le chien et sur le rat.

Certains auteurs ont également noté une tendance à l'engraissement des animaux splénectomisés : Denis, Dobson, Van Deen, Stinstra, Collin (1).

Mais il faut arriver aux travaux de Richet (1912) pour trouver les premières précisions expérimentales.

Richet a établi l'influence de la rate sur le métabolisme de l'adulte et son retentissement sur la valeur de la ration d'entretien. Les chiens dératés doivent consommer une quantité beaucoup plus considérable d'aliments pour réaliser l'équilibre nutritif correspondant à celui des chiens normaux.

Les chiens dératés de Richet, nourris de viande de cheval, soupe de pain, eau et lait, d'une manière constante consommaient une plus grande quantité d'aliments que les chiens normaux. A la condition que soit satisfait cet appétit supérieur à la normale, ils ne présentent aucun trouble apparent et même engraissent, mais soumis au jeûne, ils dépérissent plus rapidement. Cette dernière observation est très importante car elle prouve que l'augmentation de dépense des tissus serait bien due à un trouble humoral et non à un trouble éventuel des fonctions digestives.

Chez les animaux dératés, la dénutrition est plus active : par conséquent pour se maintenir intacts, ils ont besoin de consommer plus d'aliments (un tiers en plus) que les chiens normaux (2).

« *La rate assure l'utilisation plus parfaite des aliments, ou bien, ce qui revient à peu près au même, elle épargne leur consommation. Par conséquent, les animaux dératés ont besoin, pour se maintenir en équilibre de nutrition, d'une alimentation plus abondante que les chiens normaux* » (3).

Goldschmidt et Pearce (1915) ont vérifié la propension des animaux splénectomisés à l'obésité.

Spitta et Mayo (1918) ont noté une augmentation de poids chez le chien consécutivement à la splénectomie.

Samuel Chester Henn a aussi constaté la tendance à l'obésité chez les animaux dératés mais après une longue période d'amaigrissement.

(1) Robin. Art. Rate. *Dictionnaire encyclopédique des Sciences médicales de Dechambre*, 1874.

(2) Charles Richet, *Journal Phys. et Path. générale*, 1912.

(3) Charles Richet, *Journal Phys. et Path. générale*, 1913.

V. Lombroso et Manetta (1) expliquent la dénutrition observée par Ch. Richet sur les chiens splénectomisés à la lumière de leurs propres expériences. Ayant constaté l'augmentation de la sécrétion pancréatique chez les dératés ils admettent que les fonctions endocrines du pancréas sont également exaltées et qu'il en résulte une élévation générale du taux des dépenses.

Les recherches sur le bilan des animaux dératés très peu nombreuses, n'ont pas établi la réalité d'un accroissement des combustions, ni révélé la cause probable d'une plus grande dépense.

Paton avait observé en étudiant le métabolisme après la splénectomie que le repas était suivi chez les animaux dératés, d'une élimination d'eau importante indépendante, du régime, qu'il attribua à une absorption accrue au niveau de l'intestin grêle.

La splénectomie d'après Friedleben serait suivie d'augmentation de l'urée.

Verzar (1913) étudiant les échanges gazeux n'a pas trouvé de modifications essentielles. Cet auteur n'a pas observé non plus de modification dans la combustion du glucose et de l'amidon soluble injecté par voie veineuse aux animaux dératés.

L'expérience personnelle d'observations prolongées et souvent répétées nous permet de croire que le facteur d'utilisation digestive joue un rôle certainement important dans l'augmentation spontanée de la ration par l'animal. Ayant suivi pendant de longues périodes l'élimination des matières fécales sur des animaux normaux et dératés (chiens et lapins) de même portée nous avons régulièrement constaté une élimination de selles plus abondantes chez les dératés. La diurèse contrairement à ce qu'ont vu quelques auteurs nous a paru légèrement diminuée, au moins pendant les premiers temps qui suivent la splénectomie. Beaucoup plus tard c'est l'inverse qui se produit.

RATE ET MATIÈRES ALBUMINOIDES

Le rôle possible de la rate dans le métabolisme des protides reste mal éclairci. Horbaczewski avait observé la richesse en urée du tissu splénique, et la formation particulièrement abondante d'acide urique dans le sang additionné de pulpe splénique. Il avait signalé le rapport probable de ces faits avec l'activité leucopoïétique et leucolytique de la rate. Béclard avait noté l'augmentation d'albumine dans le sang de la veine splénique (?), Funke également (?). Jolly et Lievin admettent que la rate joue le rôle d'organe de réserve vis-à-vis des matières protéiques.

Les albumines seraient emmagasinées dans le tissu lymphoïde (rate et ganglions). Ils sont en effet très riches en substances azotées. Ils ont un

(1) Cités par Aducco, *Trattato di Fisiologia.* Trad. de Beaunis.

rôle évident dans la formation des tissus, comme le montre leur abondance chez le fœtus et l'animal jeune ; ils sont la source principale des globules blancs.

Dans l'inanition ils subissent une perte de poids qui les rapproche des tissus adipeux (Chossat).

Tissu adipeux,	perte de	933	p. 1.000
Rate	—	741	—
Pancréas	—	641	—
Foie	—	520	—

Roger et Kronuliski (1914) ont montré que le chien dératé pour se maintenir en équilibre azoté doit ingérer plus d'azote par kilogramme que le chien normal.

Les expériences de Richet en 1923 ont établi que les chiens nourris avec de la viande cuite, de la farine de riz et du sucre, meurent aussi vite que des chiens nourris avec la viande seule, alors que des animaux témoins nourris avec de la viande cuite, farine de riz et sucre, vivent bien portants. Les chiens meurent avec les symptômes névritiques de l'avitaminose. Pour Richet la rate joue un rôle important sinon essentiel dans l'assimilation des hydrates de carbone. Ce rôle, entrevu par Schiff, avait été formulé par Pachon.

Nous avons nous-même observé plusieurs fois sur de jeunes chiens dératés des troubles névritiques qui étaient sans doute de même nature que ceux observés par Richet. Les échanges respiratoires des splénectomisés ne traduisent pas de troubles de combustion des hydrocarbonés (Verzar). La glycémie d'autre part ne nous a point paru influencée par la splénectomie. H. Bierry et F. Rathery l'ont trouvée passagèrement accrue.

RATE ET CROISSANCE

Les effets généraux de la splénectomie sur la nutrition sont particulièrement apparents lorsque l'ablation de la rate est pratiquée sur les animaux aussitôt que l'opération peut être supportée après leur naissance.

Nous avons constaté ces effets dans un très grand nombre d'expériences.

Lancereaux, Dastre (1) avaient affirmé que la rate n'exerce aucune influence sur la croissance. Un certain nombre d'auteurs ont eu l'idée de pratiquer la splénectomie dans le jeune âge. Wolferth sur le rat splénectomisé à la fin du premier mois n'a observé qu'une anémie consécutive s'étendant sur quelques semaines, accompagnée de leucocytose et d'une résistance accrue des globules aux solutions hypotoniques et aux agents

(1) *Arch. de Physiol.*, 1893.

hémolytiques. Tachigara et Takayi, sur de jeunes chiens n'ont observé d'autres effets qu'une augmentation des globules rouges, d'autant plus marquée que la splénectomie est plus précoce. Ils ont constaté une courbe de poids parallèle chez les dératés et les témoins. Ils ont noté que l'augmentation de poids de la rate relativement au poids du corps était plus considérable dans les premières périodes de la croissance.

La première observation de retard de croissance sur un animal splénectomisé précocement est due à Luckhardt, sur deux jeunes chiens dont l'un subit la splénectomie à un mois et l'autre, servant de témoin, une laparotomie exploratrice.

Samuel Chester Henn (1) en 1920 a publié une série d'expériences sur les rats, les lapins et les chiens splénectomisés peu après leur naissance, dont les conclusions sont que la rate n'est point indispensable à la vie des jeunes animaux. Il ajoute que la splénectomie est *sans influence appréciable sur la croissance*, mais il découle des propres chiffres d'expériences de Henn et des courbes de croissance qu'il publie que ses animaux, des lapins splénectomisés jeunes ont présenté un retard de croissance particulièrement marqué chez les mâles : six semaines après l'opération, ceux-ci présentaient un poids moyen de 500 grammes pour les témoins et de 400 grammes pour les dératés. Henn communique un remarquable retard de croissance sur les chiens de Luckard qu'il a pu observer et qui sont l'origine de son propre travail. Henn semble ne pas avoir attaché d'importance à ce résultat parce qu'il n'en a point enregistré de semblable sur les rats. Notre expérience personnelle nous a montré que les rats sont une mauvaise espèce pour ce genre d'expérience en raison des grandes variations individuelles du poids d'un sujet à l'autre de la même portée, variations qui sont largement de l'ordre des retards de croissances que l'on peut s'attendre à observer puisque ces troubles sont compatibles avec une bonne santé apparente de l'animal.

Nous avons repris ces expériences de splénectomie sur des animaux jeunes, quelques mois après lui, ignorant d'ailleurs ses travaux et nous avons été amenés à constater que le retard de croissance, fort net, est de règle chez tous les animaux splénectomisés (chiens, lapins, canards) (2).

Sur des portées de jeunes animaux : chiens, lapins, souris blanches, nous avons systématiquement pratiqué la splénectomie à une époque aussi rapprochée de la naissance que nous l'avons pu. Nous avons dans chaque expérience, conservé des animaux témoins. Nous avons également, pour écarter l'objection des effets possibles du simple choc opératoire, pratiqué sur des témoins la laparotomie avec éviscération à blanc. Nous avons enfin, parallèlement aux effets de la splénectomie, étudié ceux de l'irradiation sur la région de la rate.

Les animaux de chaque portée, opérés, irradiés et témoins, étaient

(1) *Americ. Journ. of Physiol.*
(2) *C. R. Soc. Biol.*, t. XCI, 1924.

soigneusement tenus dans les mêmes conditions d'habitat et d'alimentation. Ils étaient pesés chaque jour.

Nous résumons donc, dans un tableau, les indications relatives à l'accroissement de poids des animaux dans quelques expériences.

Expérience I (Chiens)

	Poids moyen initial en grammes	Poids moyen le 90e jour en grammes	Augmentation en grammes
	—	—	—
Témoins	445	2.200	1.755
Dératés.	446	1.866	1.440
Irradiés	430	1.120	690

Expérience II (Chiens)

	Poids moyen initial en grammes	Poids moyen le 118e jour en grammes	Augmentation en grammes
	—	—	—
Témoins	433	2.035	1.602
Dératés.	413	1.630	1.215

Expérience III (Chiens)

	Poids moyen initial en grammes	Poids moyen le 50e jour en grammes	Augmentation en grammes
	—	—	—
Témoins	275	975	700
Dératés.	285	670	385

Expérience IV (Chiens)

	Poids moyen initial en grammes	Poids moyen le 37e jour en grammes	Augmentation en grammes
	—	—	—
Témoins	350	1.040	690
Dératés.	387	845	458

Les retards de croissance des dératés ou des irradiés par rapport aux normaux ont donc été :

De 315 grammes en 90 jours dans l'expérience I (Chiens)
De 385 grammes en 118 jours dans l'expérience II (Chiens)
De 315 grammes en 50 jours dans l'expérience III (Chiens)
De 232 grammes en 37 jours dans l'expérience IV (Chiens)

Expérience V (Lapins)

	Poids moyen initial en grammes	Poids moyen le 61e jour en grammes	Augmentation en grammes
	—	—	—
Témoins	261	1.738	1.367
Dératés.	289	1.565	1.274

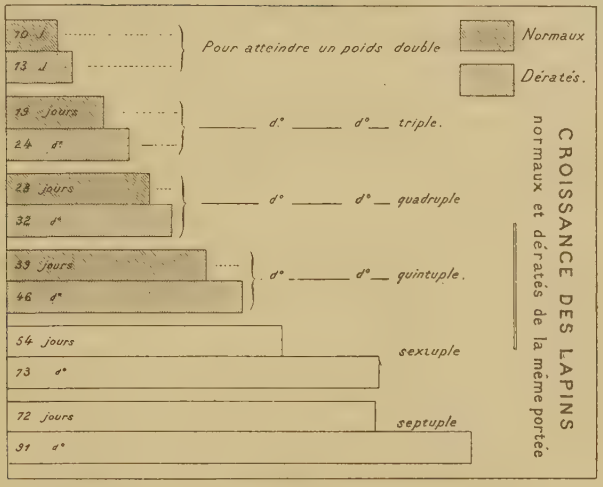


Fig. 14. — Graphique de l'expérience V.

Expérience VI (Lapins)

Poids moyen	28e j.	30e j.	46e j.	60e j.	90e j.	125e j.	140e j.	185e j.	Augmentation
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Normaux .	470	536	995	1.415	2.170	3.000	2.420	2.300	1.830
Dératés . .	552	553	1.091	1.345	2.040	2.883	2.795	2.346	1.794

Le retard d'accroissement des dératés par rapport aux normaux a donc été :

De 93 grammes en 61 jours de l'expérience V
De 179 grammes en 125 jours de l'expérience VI

mais ce retard a presque disparu le 185e jour.

Il faut rapprocher ce fait de l'observation faite par plusieurs auteurs d'une tendance à l'obésité chez les dératés (Goldschmidt et Pearce, Spitta et Mayo), Samuel Chester Henn l'a également vue dans les mêmes conditions que nous-même, « après une longue période d'amaigrissement » et cette évolution à longue échéance des animaux splénectomisés dans le premier âge a contribué à lui faire méconnaître le retard de croissance.

Ce retard dans l'accroissement du poids est considérable en réalité *si on le rapporte au poids des animaux*.

Il suit une marche régulière et nous l'avons observé d'une manière constante dans de multiples expériences.

Il s'accompagne d'une plus grande fragilité des jeunes animaux particulièrement des chiens, vis-à-vis de l'infection. Nous avons observé que les jeunes chiens dératés sont très vite emportés par la maladie des chiens.

Les jeunes dératés présentent un aspect de vieillissement prématuré. Leur poil est laid, plus rare, mal nourri, leurs yeux larmoyants et l'humeur triste.

Nous avons également observé sur les jeunes chiens dératés des déformations extrêmement apparentes des membres, provoquées semblait-il par une paralysie des extenseurs qui n'est peut-être pas sans rapport avec les troubles névritiques signalés par Ch. Richet après la splénectomie.

La radiographie n'a révélé au point de vue osseux qu'une transparence peut-être plus marquée des épiphyses chez les dératés.

La splénectomie, comme l'ont constaté bien des auteurs, n'entraîne pas la stérilité.

Nous avons obtenu des nombreuses portées de lapins issues d'ascendants mâle et femelle dératés. Il nous a même paru que le nombre des petits était augmenté, allant à 8 et 12 par portée.

Nous avons splénectomisé un certain nombre de ces jeunes animaux pour observer les conséquences de la splénectomie des ascendants sur la splénectomie des jeunes.

Nous avons remarqué que les animaux supportaient moins facilement l'opération et nous avons eu plus de pertes opératoires.

Expérience VII

Portée de dératés issus de dératés.

Poids moyen	23e j.	29e j.	33e j.	26e j.	31e j.	33e j.	37e j.	43e j.
Normaux . . .	226	388	492	566	636	716	765	930
Dératés . . .	236	360	462	536	617	658	748	898
	46e j.	74e j.	101e j.	126e j.	142e j.	167e j.	186e j.	194e j.
Normaux . . .	1.005	1.530	1.960	2.315	2.410	2.495	2.655	2.690
Dératés . . .	960	1.451	2.360	2.181	2.353	2.226	2.326	2.323
	200e j.	267e j.	278e j.	302e j.	315e j.	326e j.	345e j.	
Normaux . . .	2.722	2.722	2.725	2.750	2.787	2 797	2.795	
Dératés . . .	2.306	2.372	2.395	2.460	2.526	2.543	2.606	

Sur cette portée encore nous avons observé une égalisation de poids et une disparition du retard de croissance après un temps assez long.

Mais le retard de croissance semble avoir duré chez les descendants de dératés *bien plus longtemps* que sur les portées de lapins normaux. Il a été aussi *bien plus marqué*. Alors que chez les premiers au 125e jour il est de 179 grammes et a disparu à peu près au 200e jour, dans cette portée-ci il est au 200e jour de 426 grammes encore et au 350e jour de 199 grammes.

Nous avons étudié une deuxième portée issue des mêmes ascendants 4 mois après la précédente, elle était de 10 dont 4 moururent sans qu'aucune cause explique la mort.

Voici leur courbe de poids.

Expérience VIII

Portée du 9 mars 1925 issue de dératés.

Poids moyen	23e j.	43e j.	67e j.	103e j.	124e j.	159e j.	182e j.	210e j.
Normaux . . .	235	675	1.223	1.576	1.940	2.083	2.183	2.323
Dératés . . .	220	635	1.063	1.480	1.872	2.000	2.161	2.292

Sur cette deuxième portée bien que le retard de croissance consécutif à la splénectomie soit net il ne présente pas l'importance que nous avons vue, mais si l'on observe la marche de la croissance dans l'ensemble de la portée on voit que les lapins normaux eux-mêmes atteignent à peine le poids de 690 grammes au 46e jour alors que dans les portées précédentes les lapins ont atteint le poids de 1.000 grammes à cette époque.

Il semble découler de ces faits que l'ablation de la rate a une influence héréditaire à longue portée sur la constitution et la santé des descendants.

Nous avons également observé un remarquable retard de croissance sur le canard à la suite de la splénectomie précoce.

Nous avons sur des canards essayé de préciser la nature du retard de croissance en recherchant l'organe ou le tissu sur lequel le défaut d'augmentation de poids serait le plus sensible.

	Canards normaux de 13 mois		Canards dératés de 13 mois dératés à 1 mois	
	Mâle	Femelle	Mâle	Femelle
Poids brut	2.621	1.840	2.264	2.200
Plume	291	198	189	269
Foie	48,34	63,30	52,70	58,00
Rate	0,95	1	0	0,15
Pancréas.	3,82	4,700	4,07	4,500
Testicules	67,35		71,800	
Ovaires		10,900		95
Cerveau et moelle. .	6,410	7,110	7,975	6,33

La splénectomie incomplète, chez la femelle, doit-elle rendre compte des divergences que l'on observe entre celle-ci et le mâle. En tous cas le

sérum de celle-ci a présenté par rapport à celui de la cane normale la perte du pouvoir cholestérogénique.

RATE ET MATIÈRES MINÉRALES

Nous avons déjà eu l'occasion à propos de son action sur l'hémoglobine de faire allusion au rôle de la rate vis-à-vis du fer de l'organisme. Elle jouerait d'après Besredka un rôle dans l'assimilation du fer. Chevalier (1) lui attribue le pouvoir de fixer tout le fer introduit dans l'organisme. Asher, Bayer ont d'ailleurs constaté une élimination accrue du fer chez les animaux splénectomisés. Nous avons observé le fait nous-même sur le lapin. Nous avons, d'autre part, constaté chez les splénectomisés dans les organes suppléants de néoformation la présence de dépôts ferrugineux considérables. On en avait signalé l'existence dans le foie et l'intestin des dératés.

L'analyse des cendres de la rate accuse, d'autre part, une grande richesse en fer.

Cette composition des cendres est la suivante (Oidtman cité par Aducco).

	Homme pour 1.000 grammes de cendres	Femme
	—	—
Potasse	9,60	17,51
Soude	44,33	35,32
Magnésie	0,49	1,02
Chaux	7,48	7,30
Chlore	0,54	1,31
PO	27,10	18,97
SOH	2,54	1,44
Silice	0,17	0,72
Oxydes de fer	7,28	5,82
Autres oxydes	0,14	0,10

Il faut remarquer à côté de la richesse en fer, une richesse particulière en potassium. Picard attribue également un rôle fixateur à la rate vis-à-vis du potassium. Enfin la proportion de chaux est considérable. A l'égard de la fixation de cet élément encore le tissu réticulo-endothélial semble exercer une influence notable.

Nous avons étudié les modifications que la splénectomie produisait dans la composition minérale du corps chez deux souris splénectomisées et deux souris normales (les quatre animaux étant âgés de 20 jours) (2).

Les deux premières souris (splénectomisées) pesaient ensemble 23 gr. 28, les deux normales 25 gr. 91.

(1) *Arch. Méd. expérim.*, t. XXVI, 1913. *Journ. Physiol. et pathol. gén.*, 1914.
(2) *C. R. Ac. de Sc.*, t. CLXXVIII, 1924.

Après avoir enlevé la rate aux deux témoins, les animaux ont été incinérés et ont fourni :

Les souris normales 0 gr. 8287, soit 3,2 0/0 du poids ;

Les souris dératées 0 gr. 614, soit 2,6 0/0 du poids.

L'analyse des cendres (dosage du calcium, de magnésium, de l'acide phosphorique et du fer) a donné les résultats suivants :

	Souris normales		Souris dératées	
	Poids absolu	Poids exprimé en 0/0 des cendres	Poids absolu	Poids exprimé en 0/0 des cendres
Calcium	0 gr. 1838	22	0 gr. 1253	20,4
Magnésium . . .	0 gr. 0089	1	0 gr. 0063	1
Acide phosphorique en P^2O^5	0 gr. 311	37,5	0 gr. 229	37,3
Fer.	0 gr. 0151	1,8	0 gr. 0048	0,8

La faible proportion de fer dans les cendres des animaux dératés est remarquable et montre bien le rôle important de la rate dans le métabolisme du fer, mais le défaut de calcification est également très sensible. Nous avons également constaté une élimination accrue du calcium chez les animaux dératés.

La figure qui schématise et résume les résultats de l'expérience en rendant apparent le défaut global de minéralisation chez les animaux splénectomisés jeunes indique l'importance du rôle joué par la rate dans le métabolisme des matières minérales.

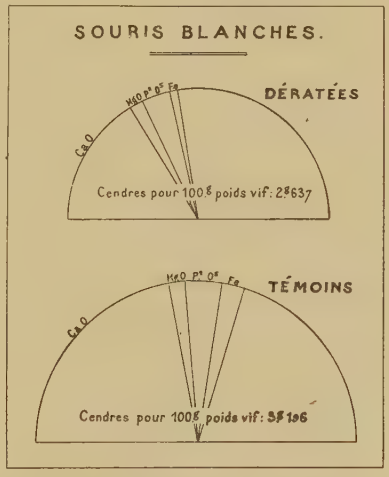


Fig. 15. — Graphique exprimant la minéralisation de souris blanches de la même portée (deux témoins, deux dératées à 5 jours) sacrifiées à 20 jours.

Si l'on examine les hypothèses possibles sur la nature de l'intervention de la rate, il apparaît probable qu'au tissu réticulo-endothélial est dévolue une fonction particulière dans l'assimilation et la fixation de tels éléments spéciaux comme le fer, le potassium, la chaux.

Bayle a émis l'hypothèse d'une fonction colloïdogénique de la rate. Cette fonction aurait pour rôle d'assurer l'équilibre des constituants colloïdaux et minéraux du sang.

Certains faits extrêmement intéressants attestent des rapports très précis de la rate avec la circulation des principes minéraux.

Ceux en particulier qu'a mis en lumière Mlle Gueyland (1). La rate intervient dans le mécanisme par lequel les poissons réagissent au changement de salinité du milieu, et la rate est le seul organe qui présente des modifications aux cours de ces phénomènes d'adaptation.

Il faut également rappeler ici ce que nous avons dit de l'influence des fonctions spléniques sur la résistance globulaire à l'hémolyse.

Conclusion

Pour la rate comme pour tout autre organe (le foie par exemple) qui nous apparaît doué de fonctions multiples et diverses, ces fonctions ne sont pas en réalité indépendantes les unes des autres.

Nos connaissances ne sont pas encore assez avancées pour que nous puissions voir clairement le lien qui les unit et que nous soyons à même de les grouper en une harmonieuse synthèse. Tout au plus pouvons-nous, en rapprochant ces fonctions les unes des autres entrevoir leur mutuelle dépendance.

La formation de cholestérine par la rate ainsi que des pigments biliaires peut être considérée comme la conséquence de l'action hémolytique aujourd'hui bien établie. La production de cholestérine nous semble en rapport avec la destruction des globules sanguins rouges ou blancs. Elle est sans doute en relation à la fois avec les fonctions antitoxiques et avec l'intervention de la rate dans les phénomènes de la nutrition.

L'hypercholestérinémie digestive aboutissant à une augmentation de l'indice lipémique outre qu'elle est un facteur de défense contre les acides gras et les savons qui résultent de la lipolyse facilite les échanges des cellules en aidant à la pénétration et à la sortie des produits du métabolisme.

L'accumulation de fer dans l'organe qui constitue le réservoir sidérique le plus considérable de l'économie nous permet de penser que le fer ainsi libéré par la destruction des globules ayant achevé leur carrière va être utilisé de nouveau et rentrer dans le cycle des métabolismes minéraux. Il en est de même pour le calcium contenu également en forte proportion dans la rate.

On comprend ainsi que la splénectomie ait pour conséquence, au moins dans la période où les suppléances ne sont pas encore suffisamment établies des troubles de la nutrition générale se traduisant par un ralentissement manifeste dans la croissance et le développement.

L'activité physiologique normale de la rate soit par les réactions qui s'y produisent *in situ* soit par les produits endocriniens qu'elle verse dans le milieu intérieur en assurant une nutrition normale assure naturellement la défense de l'organisme contre les agents figurés ou non qui tendraient à troubler et à compromettre son fonctionnement.

(1) *C. R. Ac. des Sc.*, 1920.

LE THYMUS

PAR

Jacques PARISOT et Gabriel RICHARD

Professeur à la Faculté de Médecine de Nancy. Ancien Interne des Hôpitaux de Nancy.

Le thymus, organe constant dans les différentes classes de Vertébrés, a une structure qui le rapproche des organes lymphatiques ; il en diffère toutefois par son mode de développement, par son évolution et son caractère transitoire. Ainsi, bien qu'histologiquement différent des glandes endocrines, il n'en présente pas moins avec elles une parenté physiologique indiscutable.

Chez les Vertébrés inférieurs, comme chez les Mammifères, le thymus présente un type évolutif parfaitement comparable sinon identique. C'est chez les jeunes sujets, au moment où la croissance est à son maximum et surtout à l'époque de la maturité sexuelle qu'il nous apparaît le mieux développé ; il subsiste ensuite plus ou moins longtemps et commence à subir une réduction graduelle, une véritable involution physiologique.

Les discordances commencent quant à fixer le moment où débute cette involution ; elles tiennent surtout à ce qu'il est très difficile de préciser la valeur pondérale moyenne de l'organe pour l'espèce considérée, tant sont nombreuses et variables les conditions susceptibles de la modifier ; les moindres accidents physiologiques ou pathologiques, l'inanition, le surmenage, les infections, les intoxications, peuvent devenir des facteurs d'involution accidentelle précoce.

On tend à admettre actuellement, depuis les travaux de Hammar, que si le thymus a son maximum d'activité depuis les premières années de la vie jusqu'à la puberté, on peut le retrouver bien plus tard et même quelquefois à un âge avancé, avec ses caractères structuraux habituels.

Si dans la structure histologique du thymus, rien, ni dans la médullaire, ni dans la corticale, ni dans les follicules, éléments constituants du lobule, n'impose avec évidence l'idée d'un organe sécrétoire, si parmi les éléments multiformes que l'on y décrit, thymocytes, cellules épithélioïdes, myoïdes, cellules ciliées et à bordure en brosse, cellules de la série lymphatique et

cellules granuleuses, corpuscules de Hassal même, aucun d'eux ne représente avec netteté l'aspect coutumier de l'élément sécrétant type, du moins est-il possible de découvrir dans l'étude histophysiologique de cet organe, les raisons qui militent en faveur de l'hypothèse de son rôle endocrinien.

Il y a en effet, dans la tendance actuelle des histologistes à admettre une filiation directe entre les cellules thymiques et les érythroblastes rencontrés à l'intérieur de l'organe, une raison de considérer, comme tout au moins vraisemblable, la notion d'une fonction hémopoïétique du thymus ; nous savons, par les travaux récents d'Aron, de Hickel, de Collin et Baudot, de Watrin, que la fonction érythropoïétique peut apparaître, à l'heure actuelle, comme une propriété de la plupart des glandes à sécrétion interne.

Ce rôle hémopoïétique est encore démontré par la reconnaissance au thymus d'un rôle leucopoïétique que l'attribution à cet organe d'une fonction nucléoprotéique à modalité si particulière, différencie nettement d'une formation lymphoïde banale.

Quant à la fonction véritablement endocrinienne du thymus, s'il est difficile de la démontrer puisque l'hypothèse de Ver Eecke attribuant au corpuscule de Hassal le rôle proprement sécrétoire n'a pas résisté à la critique des travaux récents, s'il est impossible d'assimiler cet organe à type surtout lymphopoiétique aux glandes endocrines du type épithélioglandulaire, il n'en reste pas moins qu'il intervient vraisemblablement par une sécrétion interne dont les modalités le rapprochent de celle des autres organes hémopoïétiques. Cela justifie, dans une certaine mesure, que, jusqu'à preuve nouvelle du contraire, le thymus figure encore sur la liste des glandes à sécrétion interne (1).

(1) Hammar. Ist die Thymusdrüse ein lebens wichtiges Organ ? *Pfluger's Archiv.* Bd CX. 1905. — Id. Uber Gewicht involution und persistenz der Thymus. *Arch. f. anat. und physiol.* Supplément anat. abt. 1906. — Id. The new views as to morphology of the thymus gland and their bearing on the problem of the function of the thymus. Separât ur Upsala Lake forenings forhandlinger. *Ny. foldj.* Bd XXVII H. 3-4 1922. — Dustin. Quelques mots à propos du thymus humain. *Ann. et Bull. de la soc. roy. de Méd. et nat. de Bruxelles.* 1919, n° 2, p. 30. — Ver Ecke. Structure et modifications fonctionnelles du thymus de la grenouille. *Bull. Acad. Roy. de Méd. de Belgique*, 1895. — Lucien et Parisot. La sécrétion interne du thymus ; rôle des corpuscules de Hassal. *C. r. Soc. biol.*, 1909, p. 377. — Salkind. *C. r. Soc. biol.*, 17 déc. 1912, vol. LXXIV, 1913, p. 66. — Id. Contributions histologiques à la biologie comparée du thymus. *Arch. de Zool. expér.*, 1915, n° 55, p. 81. — H. de Winiwarter. Le thymus est-il un organe lymphoïde. *Bull. histologie appliquée*, 1er janvier 1924, p. 11.

I

LA PHYSIOLOGIE DU THYMUS

ÉTUDE ANALYTIQUE

Les méthodes de recherches qui ont permis de mettre en évidence le rôle des glandes à sécrétion principales, thyroïdes, surrénales, par exemple, ont été de même appliquées en ce qui concerne le thymus. C'est dire qu'on doit envisager successivement les effets de la destruction expérimentale de l'organe, l'étude de sa sécrétion ou du moins de sa composition chimique, les effets produits par sa greffe, et l'administration de ses extraits (1).

(1) Principaux travaux à consulter sur la physiologie du thymus : Abderhalden et Rona. *Zeitsch. f. physiol.*, ch. XLI, p. 278. — Abelous et Billard. Recherches sur la fonction du thymus chez la grenouille. *Arch. de physiol. normale et pathol.*, vol. VIII, 1896. — Basch. *Zeitsch. f. exper. path. und therap.*, 1905, n° 2, p. 95. — Birk. La sécrétion interne du thymus. *Munch. Med. Voch.*, 14 déc. 1923, n° 70, p. 1472. — Coozzolino. Introd. aleffetto dell' estirpazione del timo nei Giovani conigli. *La Pediatria*, 1903. — Id. Deformazione dello scheletro degli arti nei Giovani conigli in seguito all' ablazione del timo. *La Pediatria*, 1903. — Fischl. Beitrage zur Frage der bedeutung der Thymus extirpation bei jungen Thieren. *Teilsch. f. exp. path. u. therap.*, Bd I, p. 195. — Id. Uber die Folgen der Thymus Ausschaltung bei jungen Huhnern. Verhandl. *24e Versamlung der Gesellsch. für Kinderhulkunde*, Dresde, 1907. — Friedleben. *Die Physiologie der Thymusdrüse.* Frankfurt-am-Mein, 1858.— Ghika. Etudes sur le thymus. *Thèse Paris*, 1901. — Gouin et Audouard. Fonctions du thymus chez les Bovidés. *C. r. Soc. Biol.*, 1896, p. 442. — Groebbels. Die Bezuhungen zwischen unzureichender Ernharung und thymus Wirkung bei Larven von Rana temporaria. *Zeitsch. f. Biol.*, 1922, n° 77, p. 249. — Guddernatsch. Feeding experiments on tadpoles. *Am. Journ. Anat.*, 1914, n° 15, p. 431. — Huiskamps. *Zeitsch. f. physiol. Ch.* 1901 et 1903. — W. Jones. *Zeitsch. f. physiol.*, ch. XLI, 1904, p. 191 et *The Journ. of biol. Ch.* avril 1911, n° 2. — Klose et Vogt. Klinik und Biologie der Thymus. *39e Congrès de la Soc. allem. de Chirurg.*, Berlin, 30 mars 1910. — Id. *Klinik und Biologie der Thymusdrüse.* Tubingen, 1910. — Kossel et Neumann. *B. d. Deutsch. chem. Gesellsch.*, XXVII, p. 221. — Kutscher. *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, 1904. — Langerhans et Saveliew. Beitrage zur Physiologie der Brustdrüse. *Virchow's Arch.* Bd. CXXXIV, 1893. — Lucien et Parisot. Variations pondérales consécutives à la thymectomie chez le lapin. *C. r. Soc. biol.*, 1908, p. 291. — Id. Influence de la thymectomie sur la croissance. *Soc. de méd. de Nancy*, juillet 1907. — Id. Modification de l'appareil squelettique consécutivement à l'ablation du thymus chez le lapin. *C. r. Ass. des anatomistes*, XIe réunion, Nancy, 1919. — Id. Contribution à l'étude des fonctions du thymus *Arch. de méd. expér. et d'anat. path.* 1er janv. 1910. — Lucien, J. Parisot et G. Richard. *Traité d'endocrinologie*, t. II, Thymus. Doin, édit., 1926. — Mac Lennan. An experimental investigation in to the function of the thymus Gland. *Glascow Med. Journ.*, LXX, p. 97, 1908. — Mattei. Glandes à sécrétion interne et athrep-

I. — LA SUPPRESSION EXPÉRIMENTALE DU THYMUS

Trois procédés principaux ont été utilisés pour créer une insuffisance expérimentale, totale ou partielle de l'organe : la *thymectomie*, l'*injection de sérum thymotoxique*, *l'irradiation de la glande*.

A. — Thymectomie. — Le thymus, caché profondément sous le plastron sternal chez la plupart des animaux du moins, est assez difficilement accessible ; ses rapports avec des organes importants (vaisseaux, cœur, plèvres), rendent compte des accidents plus ou moins graves, souvent mortels, qui peuvent immédiatement ou à plus longue échéance, intervenir et ainsi fausser les résultats de l'expérience (en dehors de complications inflammatoires, hémorragies, pneumothorax, etc.).

On peut, comme l'ont fait en particulier Langerhans et Saweliew, Ghika, Cozzolino, pratiquer une incision à la partie inférieure du cou et extirper le thymus en l'attirant de proche en proche hors du thorax. On risque ainsi, comme nous l'avons observé, l'arrachement des plèvres du péricarde ; de plus, l'opération peut n'être qu'incomplète.

Mieux vaut suivre la technique fixée par Carbone, Grimani, Bracci,

sie. *XVII^e Congrès fr. de Méd. de Bordeaux*, 1923. — Matti. Untersuchungen uber die Wirkung experimenteller Ausschaltung der Thymusdrüse. *Mitt. a. d. Med u. Chir.*, 24665, 1912. — L. et E. Miller *The Journ. of physiol.*, V. XLIII, p. 242. — Mott et Halliburton. *Philosoph. trans. of the Roy. soc. of London*, 1899. — Nordmann et Hart. Experimentelle Studien uber die Bedeutung der thymus, etc. *Berl. Klin. Woch.*, 1910, p. 814. — Pappenheimer. The effects of early extirpation of the thymus in albino rats. *Journ. exper. med.*, 1914, n° 29, p. 319. — Parhon et Goldstein. *Les glandes à sécrétion interne*. 1re éd. — Pari. Sulla causa della morte nelle rane privata dei thymi. Padoue, 1906 et *Gaz. Degli osped.*, 1905, n° 31. — Park. Extirpation of the thymus in the guinea pig. *Am. J. of med. Sciences*, XXV, 1er janvier 1912, p. 129. — Park et Mac Clure. Les résultats de l'extirpation du thymus chez le chien. *Amer. Journ. of diseases of Children*, nov. 1919, p. 317. — N. Paton et Goodall. Contribution to the physiology of the thymus. *Journ. of physiol.*, V. XXX, 1904. — Perrier. Les suites de la thymectomie. *Rev. Méd. de la Suisse romande*, n° 10, 20 octobre 1910. — Restelli. *De thymo. Observationes anatomico-physiologico-pathologicas*, 1845. — Sommer et Floercken. Function der Thymus. *Physiol. Gesellsch. in Wurtzburg.*, Sitz 27, 11, 1908. — Swale Vincent. On the results of extirpation of thymus gland. *Journ. of phys.*, Vol. XXX, 1904. — Svehla. Rolle der Thymusdrüse und innere Sekretion der Thymus. *Munch. med. Woch.*, 1900, et *Arch. f. exp. Physiol. und Pharmak.*, 1900, V. XIII, 321. — Schultze. *Beitrage zur klin. Chirurg.*, vol. LXIX. — Tangu. Uber die Funktion der Thymusdrüse vom standpunkte ihrer ausfalls Ercheinungen. *Mitt. a. d. med. Fakult. k. Univ.*, 24 Tokyo, 1916, n° 16, p. 539. — Torulli et Lo Monaco. Ricerche sperimentali sul timo. *Boll. Acad. med. Roma*, XXII, 1896-97. — Ugo-Soli. *Contributo alla funzione del timo nel pollo e in alcuni mammiferi*, Modène, 1909. — Id. Modifications du développement des os chez les animaux privés de thymus. *Arch. état. de biol.*, Déc. 1909, t. III, f. II. — Id. Influenza del timo sul ricambo del calco nei polli adulti. *Pathologica*, n° 57, 15 mars 1911. — L. Williams. The thymus gland. *New-York Med. Journ.*, 5 avril 1922, p. 388.

Lucien et J. Parisot, consistant à inciser également une partie du sternum, et grâce au large jour ainsi obtenu, à pratiquer une véritable énucléation sous-capsulaire du thymus, sans lésions des organes voisins.

Dans les interventions que nous avons pratiquées, les suites opératoires ont été toujours très bonnes, à condition cependant que l'on prenne soin d'oblitérer la cavité assez vaste créée par la suppression de l'organe.

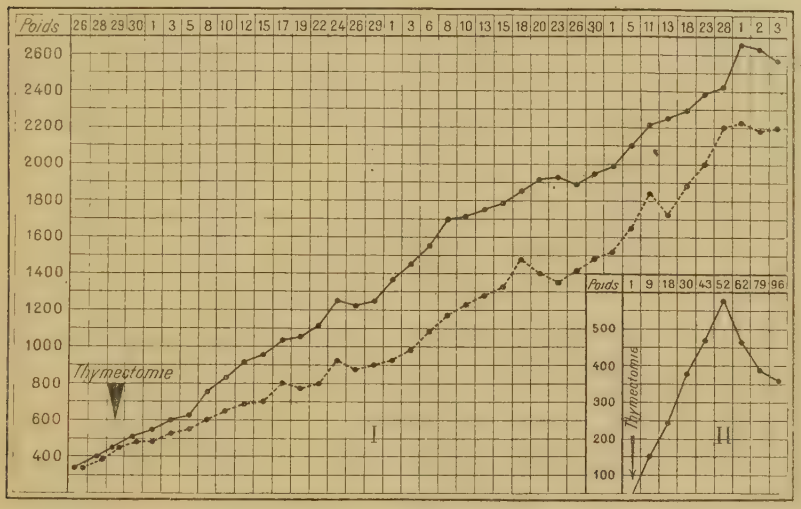


Fig. 1. — *Graphique* I. Courbes d'accroissement d'un lapin thymectomisé et de son témoin (trait plein). *Graphique* II. Tracé indiquant les différences de poids constatées entre les deux animaux dans les mois qui ont suivi la thymectomie.

B. — Sérum thymotoxique. — Weymeersch, Fiore et Franchetti, ont cherché à produire la destruction du thymus par un sérum cytotoxique. Cette méthode apte à produire l'atrophie de l'organe (ou son involution précoce) ne permet pas, avec autant de précision, de rapporter à la seule lésion thymique les troubles généraux observés : l'organe n'est, d'ailleurs, que très incomplètement détruit (1).

C. — Irradiation du thymus. — Aubertin et Bordet, Heincke, Riedberg, Morel et Maingot, Béclère et Pigache, Crémieu en particulier, ont rapporté des résultats intéressants de l'action exercée sur la glande par les rayons de Rœntgen. On conçoit qu'ici encore la suppression fonctionnelle totale de la glande soit moins complète. Seule la thymectomie peut

(1) Weymeersch. Lésions du thymus obtenues à la suite d'injections d'un sérum thymotoxique. *Bull. de la Soc. roy. des Sciences Méd. et Nat. de Bruxelles*, n° 10, 1908. — Fiore et Fanchetti. Studi sperimentali sul timo. *Lo sperimentale*. LXVIII, 25 mai 1914, p. 237.

la produire et permettre, par conséquent, au point de vue du rôle éventuel que peut jouer le thymus dans l'organisme, d'obtenir le maximum d'effet et la démonstration la plus probante de l'intervention indispensable ou non de la glande dans les phénomènes vitaux (1).

Fig. 2. — *Influence de la thymectomie* sur la croissance. — Lapin thymectomisé dès le jeune âge et son témoin ; le poids de l'opéré est de 400 gr. inférieur à celui de l'animal normal.

Conséquences de la thymectomie dans la série animale. — Des recherches assez nombreuses ont été faites depuis les expériences de Rasselli (1845) qui, toutes, sauf les premières, permettent de conclure que la *thymectomie totale est compatible avec la vie, dans la série animale.* Au fur et à mesure, en effet, que les conditions opératoires se perfectionnèrent, le nombre des survivants parmi les opérés s'accrut. Langerhans et Saweliew, Carbone, Cozzolino, Ugo Soli, Ghika, Lucien et J. Parisot chez le lapin, Friedleben, Torulli et Lo Monaco, Klose et Vogt, Matti, Nordmann, Lampé, chez le chien, pour ne citer que partie des nombreux auteurs qui explorèrent cette partie de la physiologie, ont apporté une série de faits dont on peut à l'heure actuelle, tirer des conclusions précises.

L'extirpation du thymus, chez les *Batraciens*, ne paraît pas avoir donné de résultats nets et concordants et ne permet pas de conclusions précises quant à l'importance et au rôle de cet organe (Abelous et Billard).

Les effets de la thymectomie sont plus intéressants chez les *Oiseaux* ; ils ont été bien étudiés par les auteurs italiens : Ugo Soli, Latteri, Ruggeri, Pighini. L'intervention est sans action sur les organes génitaux et la faculté de reproduction, mais elle exerce une influence des plus nettes

(1) Aubertin et Bordet. Action des rayons X sur le thymus. *C. r. Soc. biol.* 2 juillet 1909. — Crémieu. Etudes des effets produits sur le thymus par les rayons X. *Thèse Lyon*, 1912.

sur la croissance et le développement somatique des opérés et même sur celui de leurs descendants.

Les *Mammifères*, les *Rongeurs* surtout, constituent le matériel expérimental de choix pour juger des effets de la thymectomie, sauf toutefois le *Cobaye* chez qui la présence habituelle de thymus accessoires empêche de réaliser une thymectomie vraiment totale. Le *Lapin* comme

Fig. 3. — Ceintures pelviennes de lapin thymectomisé (à droite) et de son témoin (à gauche).

nous le verrons plus loin, le Lapin jeune surtout, manifeste, après l'intervention, des troubles du développement général, de la croissance du squelette et peut être aussi de l'équilibre endocrinien.

Si l'extirpation est pratiquée assez tôt, chez le *Chien*, c'est-à-dire comme Pighini l'a indiqué, avant le 14e jour, il apparaît des lésions qui portent sur les os, le tissu chromaffine, l'appareil neuro-musculaire, le système hémolymphatique et sur la plupart des glandes endocrines.

De même pour le *Chat*, chez qui la disposition du thymus rend cependant une opération complète assez difficile, une thymectomie cor-

rectement exécutée entraîne, après une phase passagère de prostration et d'abattement, un ralentissement net du développement.

Bien que les observations de thymectomie chez les *Ruminants*, les *Solipèdes* et les *Quadrumanes* soient peu nombreuses elles semblent démontrer que l'extirpation détermine des effets qui sont d'autant moins graves que l'animal opéré est plus élevé en organisation et il semble bien établi que le thymus est, chez l'animal jeune, un organe utile pour son

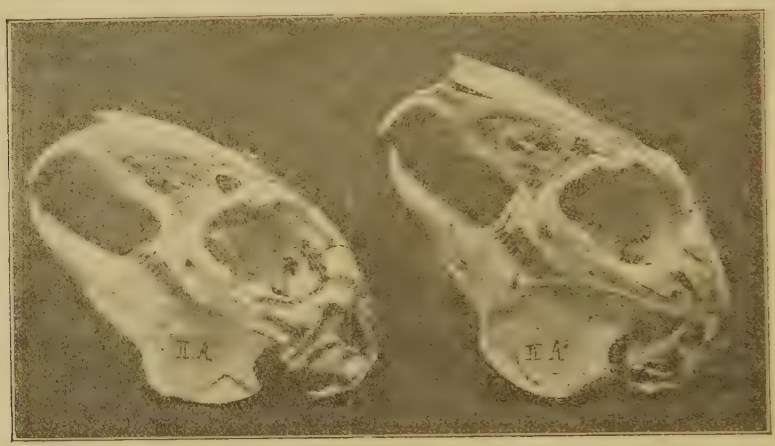


Fig. 4. — Crânes de lapin thymectomisé (A) et de son témoin (A').

développement ; des réserves sont à faire pour certains Mammifères, dont la résistance à l'intervention fait prévoir l'innocuité relative de la thymectomie chez l'enfant.

Symptomatologie expérimentale.

C'est le lapin et, comme nous l'avons dit, le lapin jeune qui semble pouvoir fournir le tableau le plus complet des symptômes thymoprives.

Chez un animal de 300 à 450 grammes qui a encore un thymus en pleine activité, les effets de la thymectomie se manifestent surtout sur le développement pondéral, la nutrition générale et la croissance du squelette.

Comme l'ont montré Lucien et Parisot, *l'accroissement pondéral* est très précocement influencé par la thymectomie. Quelques jours après l'intervention, les courbes de poids des témoins et celles des opérés, d'abord absolument superposables, s'éloignent progressivement jusqu'à réaliser, 6 à 8 semaines plus tard, des différences de 450 à 600 grammes. Ces troubles de l'évolution pondérale ne sont du reste pas persistants ; après quelques mois, les opérés peuvent regagner et même dépasser le poids des témoins (fig. 1 et 2).

Si l'intervention est pratiquée sur des animaux adultes ayant atteint leur complet développement, les courbes de poids des opérés et celles des témoins restent sensiblement parallèles ou s'il existe entre elles des différences, elles sont légères et s'atténuent très rapidement.

Ugo Soli, dont les travaux sur ce sujet sont importants, confirme de tous points ces résultats.

La *croissance squelettique* est, elle aussi, nettement influencée par la thymectomie pratiquée dans les mêmes conditions. Chez l'animal jeune l'intervention détermine une réduction très nette du volume, de la taille et du poids des différents segments squelettiques. Ces différences de poids et de taille portent sur la totalité du système osseux, toutefois les os des ceintures, du bassin (fig. 3), des omoplates et du crâne (fig. 4), sont plus particulièrement atteints.

Il s'agit en somme d'un retard général dans l'accroissement du squelette, retard qui est d'autant plus marqué que l'opéré est plus jeune ; les malformations observées par certains auteurs, en particulier les modifications de la courbure des os longs, ne nous semblent pas devoir être rapportées à la suppression du thymus.

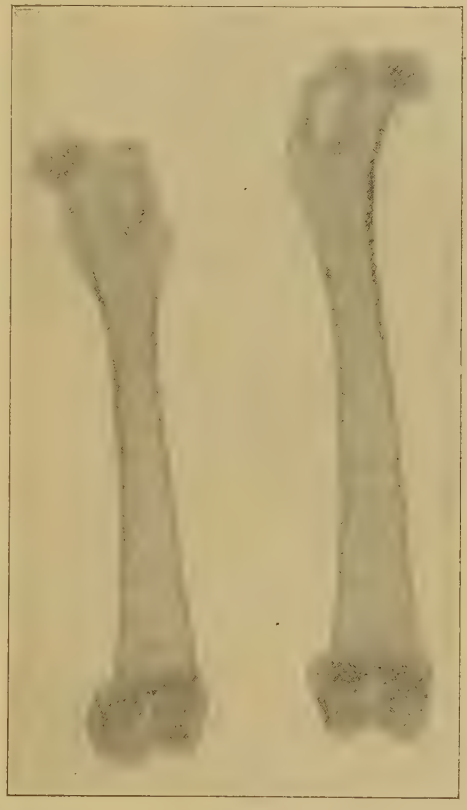


Fig. 5. — Radiographies de fémur de lapin thymectomisé (à gauche) et de son témoin (à droite).

Cette réduction générale du volume et de la taille des os s'atténue progressivement mais subsiste néanmoins, alors même que l'opéré a regagné ou dépassé le poids du témoin.

Si l'intervention est pratiquée chez un animal plus âgé, ses effets sont nuls ou très atténués.

En ce qui concerne la structure intime de l'os, elle ne paraît pas sensiblement modifiée par rapport à celle des os des animaux témoins (fig. 5 et 6). Nous verrons plus loin ce que l'on doit penser du rôle que peut jouer le thymus dans le métabolisme du calcium.

La suppression du thymus semble aussi susceptible d'entraîner des

modifications de l'*appareil endocrinien* (1). Si ces modifications nous ont paru contestables pour les surrénales, pour l'hypophyse, si l'intervention n'entraîne pas l'hypertrophie de suppléance de la thyroïde, signalée par certains auteurs, au contraire son retentissement sur les glandes génitales, sur *les glandes génitales mâles* surtout, est peu contestable.

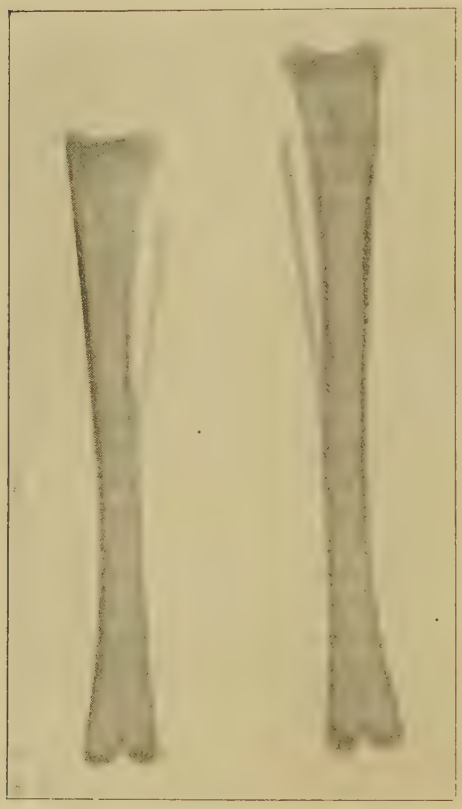


Fig. 6. — Radiographies de tibias de lapin thymectomisé (à gauche) et de son témoin (à droite)

Ugo Soli a nettement démontré que la thymectomie entraîne un arrêt notable du développement du testicule qui, du reste, récupère son volume normal à la période d'activité génitale. Lucien et Parisot ont confirmé ces constatations et indiqué que, 6 mois après l'intervention, non seulement le poids des testicules de l'opéré tend à s'équilibrer avec celui trouvé chez les témoins, mais à ce moment les différents éléments de la lignée spermatogénétique se retrouvent avec leurs caractères habituels dans les tubes séminifères, si bien que les animaux éthymés ont conservé leur fécondité et leur aptitude à la reproduction.

Les conséquences de la thymectomie sur les *ovaires* sont beaucoup moins nettes ; elles existent cependant et l'intervention détermine une réduction notable du volume de ces glandes (fig. 7).

Uhlenhuth a récemment admis un véritable antagonisme entre les *parathyroïdes* et le thymus qui aurait, chez l'animal parathyroïdectomisé, une action tétanigène ; les parathyroïdes neutraliseraient normalement les toxines tétanisantes mises en circulation par un thymus en activité.

(1) Cadéac et Guinard. Quelques remarques sur le rôle du thymus chez les sujets atteints d'une altération des corps éthyroïdes ou ethroïdés. *C. r. Soc. Biol.*, 1894, p. 508. Calzolari. Recherches expérimentales sur un rapport probable entre la fonction du thymus et celle des testicules. *Arch. ital. de biol.* 1898-99, XXX, p. 71. — Crotti. *Thyroïd and thymus*. II ed. 1922 Lea et Febiger. — Handerson. On the rela-

On a attribué autrefois au thymus un rôle important dans l'*hématopoïèse* ; les travaux récents contestent cette assertion ou plutôt limitent le rôle hématopoïétique de cet organe à la vie intra-utérine. De même l'influence de la thymectomie sur les *organes lymphoïdes* a donné lieu à des travaux contradictoires et si, dans l'état actuel de la question, il est impossible d'admettre l'hypothèse d'une suppléance entre le thymus et la rate, il semble bien que la thymectomie soit susceptible de déterminer une réaction du côté des organes lymphoïdes : rate, moelle des os, ganglions lymphatiques (1).

Fig. 7. — *Effets de la thymectomie sur les ovaires* [Ovaires de lapine thymectomisée (en haut) et de lapine témoin].

Les effets que l'on a attribués à la suppression du thymus sur le *système nerveux central* sont peu caractéristiques ; il en est de même pour l'action que cette intervention entraînerait sur le *système végétatif*, sur le vague en particulier (2).

La thymectomie paraît enfin susceptible de modifier, dans une certaine mesure, les *échanges organiques* ; elle détermine une déficience calcique, par assimilation insuffisante ou par élimination excessive des sels de chaux ; elle ralentit la mobilisation des chlorures, elle entraîne une augmentation du taux de l'acide phosphorique circulant ce qui, d'après Liesegang, pourrait s'expliquer par ce fait que le thymus, organe très riche en nucléines, serait chargé

tionship of thymus to the sexual organs. The influence of castration on the thymus, *Journ. of physiol.*, V, 81, 1903. — Jeandelize, Lucien et Parisot. Modifications du poids du thymus après la thyroïdectomie chez le lapin. *C. r. Soc. biol.* 1909, t. LXVI, p. 942. — Launoy. L'appareil thymo-thyroïdien. Baillière, Paris, 1914. — Lucien et Parisot. Modifications du poids du thymus après la thyroïdectomie. *C. r. Soc. Biol.* fév. 1907, p. 406. — Id. La persistance du thymus dans la maladie de Basedow. *Rev. Méd. de l'Est*, 1er et 15 mai 1909. — Paton. The relationship of the thymus to the sexual organs. *Journ. physiol.*, 32, 1904. — Poussep. De l'action de la thymectomie sur l'organisme en général et les glandes à sécrétion interne, en particulier l'épiphyse et l'hypophyse. *Folia neuro-pathol.* Esthoniana. t. II, F. I, 1924. — Tandler. Le thymus persistant chez un eunuque de 28 ans. *Munch. med. Woch.*, 1907, n° 8, XIII, p. 333. — Uhlenhuth. The antagonism between thymus and parathyroid glands. *Journ. of gen. physiol.* T. XXIII, septembre 1918.

(1) Baggio. Contribution à l'étude du thymus et de ses rapports fonctionnels avec la rate et les globules rouges du sang. *Acad. Roy. de Méd. de Rome*, 23 et 30 janvier 1921. — Id. Contribution à l'étude du thymus et de ses rapports fonctionnels avec la rate et les globules blancs du sang, *Acad. Roy. de Méd. de Rome*, 25 et 30 janvier 1921.

(2) Pachon. Considérations physiologiques sur les rapports fonctionnels du sympathique et des glandes endocrines. *Rapp. XVII, Cong. fr. de Méd. Bordeaux*, 2 septembre 1923.

d'assurer la synthèse de ces substances par neutralisation de l'acide phosphorique en excès (1).

Ainsi le tableau des conséquences de la thymectomie expérimentale présente quelques traits dominants : les troubles du développement, de l'ostéogénèse et vraisemblablement aussi, chez le mâle du moins, de l'évolution des glandes génitales, conséquences passagères du reste qui tendent d'autant plus à s'atténuer que l'on s'éloigne davantage de l'époque où a été pratiquée l'intervention.

Cette évolution classique, telle que nous venons de la décrire, peut être modifiée sous l'influence de certains facteurs : l'espèce animale considérée, l'âge de l'opéré ; nous verrons aussi que la greffe est susceptible de la faire varier quelque peu.

II. — LA SÉCRÉTION THYMIQUE

Existe-t-il une sécrétion thymique ? Ou, tout au moins, est-il possible, par l'*étude biochimique* de l'organe, d'y déceler comme dans la thyroïde, les capsules surrénales, une substance capable d'être considérée comme un *principe actif* ? Des recherches ont été faites dans ce sens par de nombreux auteurs parmi lesquels nous citerons Friedleben, Bang, Kossel, Malengrau, Huiskamps, Abderhalden et Rono, Lilienfeld et Bang. On a établi, que le thymus contient une quantité importante de *nucléines*, des *nucléohistones* ; Neumann isola deux *acides nucléiniques* dont Kostytschew étudia les propriétés, mais que Walter Jones démontra non spécifiques. Il en est de même de la *nucléase* (ferment capable de réaliser l'hydrolyse des nucléoprotéides) décelée par Kutscher, mais retrouvée par Jutchtschenko, en abondance, dans le foie, les reins, la rate, etc. (2).

Ainsi les essais tentés pour isoler du thymus un principe actif, sinon spécifique, chimiquement caractérisable n'ont pas, jusqu'alors, fourni de résultats appréciables. L'étude des propriétés physiologiques des extraits de l'organe apporte-t-elle quelque fait capable de nous éclairer dans la solution d'un tel problème ?

Les extraits de thymus ; leur action physiologique. — Les effets produits par les extraits de thymus varient suivant qu'on les administre par voie veineuse ou par voie buccale (3).

(1) Bracci. Timo e ricambio del calcio. *Riv. clin. pediatr.* V. IV, 1905. — Sinnhüber. Über die Beziehungen der Thymus zum Kalkstoffwechsel. *Zeitsch. f. Klin. Med.* Bd. LIV, 1904. — H. Vollmer. Influence des hormones sur le métabolisme. *Jahrb. f. Kinderheilk.* 1899, n° 2 et 3.

(2) Bang. Chemische Untersuchungen des lymphatischen organe. *Beitr. Z. chem. Physiol.*, 4 et 5, 1904.

(3) Ardrey W., Downs et Nathan Eddy. Effect of subcutaneous injections of thymus substance in young rabbits. *Endocrinology*, IV. Juillet-sept. 1920 p. 420. —

a. — **Action de l'extrait de thymus en injection intraveineuse.** — L'injection intra-veineuse d'un tel extrait produit d'après les auteurs, des *effets toxiques, cardio-vasculaires et nerveux.*

Torulli et Lo Monaco, Abelous et Billard, Swehla, J. Parisot, ont montré que l'injection dans les veines d'extrait de thymus, au lapin par exemple, entraîne brusquement l'appariton de phénomènes graves, chute importante de la pression artérielle, dyspnée, mouvements convulsifs, mort de l'animal. Launoy avait noté que cette action toxique nécessite une dose de produit souvent élevée, en particulier, fait constaté également par nous, si on utilise des extraits homologues (c'est-à-dire préparés avec le thymus d'animaux de même espèce que l'animal injecté).

Les *effets cardio-vasculaires*, caractérisés surtout par une chute de la pression artérielle d'autant plus marquée que la dose d'extrait est plus élevée, ont été diversement interprétés par les auteurs. S'ils s'entendent quand à cette action hypotensive, les uns avec Swehla l'attribuent à un effet spécifique, les autres, comme Vincent n'y voient qu'un effet commun à tous les extraits. Biedl croit que l'effet hypotenseur de l'extrait tient à la présence de la choline, affirmation contestée par Swehla, et qu'infirment également certains résultats expérimentaux de Mott et Halliburton, Pachon et Busquet, J. Parisot. Hammar constatant des effets hypotenseurs analogues à ceux produits par l'extrait thymique avec les extraits de toutes les glandes qui contiennent des lymphocytes (fait également établi par nous avec l'extrait de ganglion lymphatique) attribue à ces lymphocytes la chute de pression : il en croit trouver la preuve dans ce fait que l'extrait de thymus d'athrepsiques, qui n'a plus d'effet hypotenseur (Lucien et J. Parisot), ne contient plus de lymphocytes.

En réalité, d'après les notions actuellement établies concernant l'*action protéotoxique* des extraits d'organes, il semble bien qu'on puisse, de tous ces faits, donner une explication différente, qui trouve d'ailleurs sa confirmation dans des recherches récentes (J. Parisot et Simonin) dont les conclusions peuvent ainsi se formuler.

L'action toxique, les effets cardio-vasculaires produits par l'injection intraveineuse d'extrait de thymus semblent dus, sinon en totalité, du moins en grande partie, à l'action protéotoxique de l'extrait. Le *phénomène de la skeptophylaxie* peut s'obtenir de façon nette avec ces extraits, et de telle sorte que des doses dix fois supérieures à la dose mortelle habituelle peuvent être parfaitement supportées, sans incident immédiat. Si, d'autre part, on élimine de l'extrait les substances protéiques (par des procédés divers, chaleur, alcool, etc.) les actions précédentes disparaissent ; et par contre les essais d'extraction d'une substance physiolo-

Pachon et Busquet *C. r. Soc. biol.* 1910. — J. Parisot. Action de l'extrait du thymus sur la pression artérielle. *C. r. Soc. biol.*, 7 avril 1908, p. 749. — Parisot J. et Simonin. Effets physio-pathologiques des extraits du thymus : rôle de la protéotoxie. *C. r. Soc. biol.*, 1926. — Thurner. Uber den Einfluss von thymus Extrakten. *Arch. f. zu Gesam. Physiol.*, 1924, n° 202, p. 444.

giquement active par les procédés habituellement employés pour d'autres glandes endocrines (hypophyse, surrénale, etc.) ne permettent pas d'obtenir un extrait doué d'activité.

Tous ces faits engagent, semble-t-il, à penser que la démonstration d'une action spécifique, cardio-vasculaire, de l'extrait de thymus est loin d'être faite. Tout au moins paraît-il exagéré de faire intervenir, comme l'ont soutenu certains, dans la genèse des *accidents thymiques*, en particulier en pathologie infantile, l'action toxique sur la circulation de cette sécrétion, exagérée du fait de l'hypertrophie de la glande.

Les *effets nerveux* consisteraient surtout en une augmentation de l'excitabilité galvanique mise en évidence par Basch, qui expliquerait ainsi la strychninisation observée à la suite d'injection de cet extrait à la grenouille par Abelous et Billard. Selon Thurner cet extrait produirait également un accroissement manifeste de la capacité de travail du muscle fatigué des mammifères.

Quant aux autres effets qui lui sont attribués, diurétique, galactogène, ils méritent de nouvelles confirmations.

b. — **Action de l'extrait de thymus en administration prolongée.** — Si l'on répète les injections par voie sous-cutanée ou intrapéritonéale, ou si l'on recourt à l'administration *per os* prolongée de thymus frais ou d'extrait sec total, on peut observer un certain nombre de phénomènes intéressants, en particulier chez les animaux jeunes. Uhlenhuth a vu ainsi s'exercer une *action tétanigène* sur certaines salamandres dépourvues de parathyroïdes. Guddernatsch a montré que si l'on nourrit des têtards avec du thymus, on *accélère* leur *croissance*, mais on *retarde leur métamorphose* ; le premier de ces effets serait réalisé seul par les extraits secs dégraissés, tandis que le second serait obtenu avec les graisses et les lipoïdes isolés de l'extrait total par l'acétone.

L'action de l'extrait thymique sur le développement pondéral semble varier suivant l'âge de l'animal, et peut être aussi suivant la dose utilisée : il ralentirait ce développement, à doses fortes (Ardrey Downs et Nathan Eddy). Enfin son administration prolongée entraînerait une activité accrue des échanges et augmenterait l'excrétion urinaire d'acide urique.

Il était intéressant de démontrer la spécificité des effets ainsi produits : la greffe thymique pouvait, pour cette démonstration, offrir un excellent moyen.

c. — **La greffe thymique.** — Il y a une grosse difficulté à réussir une greffe de thymus et la plupart des auteurs qui s'y sont essayés, quelle que soit la technique utilisée, quel que soit le point d'implantation adopté, y ont échoué, la résorption du greffon se produisant en moins de vingt jours.

Toutefois Birk a montré que si l'application se fait sur un muscle très vascularisé, chez un animal de même espèce et de même âge, la résorp-

tion est beaucoup plus lente ; de telle sorte qu'il devient possible de juger de l'influence heureuse que la portion de thymus ainsi greffée peut exercer sur la croissance. Quand la résorption est rapide, on peut voir se manifester un certain nombre de symptômes dus au passage, dans la circulation, d'éléments inclus dans le tissu thymique : inappétence, fatigue, hyperexcitabilité des centres nerveux cardiaques ; c'est en somme ce même tableau que reproduit l'injection de doses répétées d'extrait thymique (1).

II

APERÇU GÉNÉRAL SUR LE ROLE PHYSIOLOGIQUE DU THYMUS

ÉTUDE SYNTHÉTIQUE

Il y a lieu dans cette étude, de limiter le rôle du thymus à quelques participations nettement établies, dans lesquelles il n'est même pas certain que cet organe agisse *directement*, par la vertu d'une intervention immédiate et spécifique, l'idée d'une *action indirecte*, par stimulation d'autres glandes apparaissant souvent comme plus vraisemblable.

Hammar, dont les récents travaux ont apporté une contribution considérable à nos connaissances sur le thymus, établit que celui-ci contrairement à ce que l'on a longtemps pensé, n'est pas un organe purement transitoire, mais persiste et fonctionne même à un âge avancé. Dustin confirme cette opinion.

Ainsi, la fonction thymique est un facteur dont il faut tenir compte durant toute la vie et non pas seulement pendant la jeunesse. Ainsi le rôle physiologique du thymus se trouve élargi dans le temps et il n'est pas douteux que son étude en sera facilitée en même temps que s'accroîtront nos connaissances à son sujet.

Dans l'état actuel de la question, il semble que l'on puisse attribuer au thymus trois interventions prédominantes : il contribue à la mise en œuvre des défenses organiques ; il collabore aux fonctions de développement et de croissance du squelette ; il intervient dans la maturation sexuelle et l'évolution des glandes génitales.

(1) Marc Haskins. Extirpation and transplantation of the thymus in larve of rana sylvatica . *Endocrinology*, V. 763, nov. 1921. — Margaret Morriss Hoskins. Extirpation and transplantation of the thymus in larvoe of Rana sylvatica. *Endocrinology*, V. nov. 1921, p. 763. — Pighini. Modifications structurales du thymus chez des poussins partiellement thymectomisés. *Biochem. e therap. sperim.* (Milan), février 1922, nº 9, 37.

Thymus et défenses organiques. — Atténuation, *in vitro*, des cultures bactériennes mises en contact avec de l'extrait thymique, neutralisation de certaines toxines microbiennes quand le microbe générateur a été ensemencé sur du bouillon de thymus, fragilité anormale aux diverses infections des animaux dont le thymus a été enlevé ou détruit par irradiation, abondante présence de lymphocytes dans cet organe, tels sont les arguments avancés en faveur d'une effective participation du thymus à la défense de l'organisme.

Barbara attribue le pouvoir qu'il possède à la production de substances douées d'une action stimulante vis-à-vis des phagocytes : opsonines, complément, agglutinines. Ruggieri vient de confirmer cette hypothèse sur des pigeons thymectomisés.

De fait, et bien que le trouble produit ne soit que passager, il semble que la thymectomie entraîne une notable réduction du pouvoir d'immunité. Les efforts faits jusqu'ici pour localiser à tel élément de l'organe ce pouvoir antitoxique ont échoué en particulier en ce qui concerne les corpuscules de Hassal. Récemment Dustin, pour qui l'élément fonctionnel fondamental du thymus est le thymocyte, estime que la fonction de l'organe est avant tout une *une fonction de régulation des nucléo-protéides* ; c'est par là qu'il interviendrait dans les phénomènes de défense peut-être en corrélation avec d'autres glandes, la thyroïde en particulier.

Cette participation du thymus à la mise en œuvre des résistances organiques ne semble pas toutefois devoir être capitale ; elle est, du reste, contestée par de nombreux auteurs et nous paraît en particulier contredite par le fait que cet organe réagit aux infections et aux intoxications, même les plus légères, non pas comme les autres glandes, par des phénomènes d'hyperplasie, mais bien plutôt par des signes d'involution et de dégénérescence (1).

Thymus et croissance. — De nombreux auteurs parmi lesquels surtout Klose et Vogt, Schultze et Ugo Soli ont attribué au thymus un rôle important dans les phénomènes de croissance par le mécanisme d'une régulation du métabolisme calcique.

Or les conclusions de ces auteurs ne se vérifient pas pour toutes les espèces ; Lucien et J. Parisot ont montré que chez le lapin la thymectomie n'entraîne pas de décalcification du squelette. Peut-être la raison de

(1) Baiocchi. Capsule surrenali e timo nella chloro narcosi sperimentale. *Lo sperimentale*, LXXVII, p. 5, 18 juin 1923. — Barbara. *La fisiopatologia della tiroide e del timo nei rapporti colle infezioni*. Milano. 1918. — Bruger, Kitasato et Wassermann. Uber Immunität und gift festigung. *Zeitsch. f. hyg. und. injektions Krank.*, 1892, nº 12, p. 137. — Cosentino Iperleucocitosi e pottere battericida negli animali timectomizzati. *Gazz. d. esped. e de clin.* 1900 — Fedoroff. Zur Therapie der Cholera Asiatica. *Zeitsch f. hyg. und infektions Krank.* 1893, XIII. — Pearce (Louise) et Van Allen. Operative results of thyroidectomy and thymectomy in the rabbit. *Proc. Soc. experim. biol. a med.*, 1924, nº 21, p. 319. — Ruggeri. Modifications des ferments du sérum et modifications histologiques des organes digestifs après thymectomie. *Folia med.* (Naples), 1922, nº 8, p. 225.

ces discordances tient-elle pour une part à l'action, différente suivant les espèces, qu'exerce la thymectomie sur les glandes génitales, intermédiaire possible entre le thymus et les phénomènes de calcification. De plus, peut-on admettre comme vraisemblable l'intervention du thymus en tant que « réservoir de nucléines » qu'il fixerait ou abandonnerait suivant les besoins de l'organisme. La fixation, la synthèse des nucléines se faisant par neutralisation de l'acide phosphorique circulant, le thymus supprimé, cet acide libre en excès, créerait comme le pense Salkind l'état d'intoxication acide, favorable aux phénomènes de décalcification.

Thymus et maturation sexuelle. — Nous avons signalé l'influence inhibitrice très nette que la thymectomie exerce sur le développement des glandes génitales de l'animal jeune, sur celui des testicules en particulier.

La réaction hypertrophique qu'exerce sur le thymus la castration est une preuve de plus en faveur des corrélations physiologiques qui existent entre cet organe et les glandes génitales, encore que nous soyons incapables de préciser les conditions et les raisons profondes de ces phénomènes.

Ainsi le thymus vraisemblablement organe hématopoïétique, dans la vie fœtale, se transforme lors de la croissance en organe régulateur des nucléines et par là intervient dans les fonctions que nous venons de décrire. Nous n'insisterons pas sur les autres : les unes sont contestables, les autres comportent une part trop grande d'incertitude et d'hypothèse pour pouvoir, sans plus complète précision, figurer dans la liste des attributions physiologiques de cet organe.

GLANDE THYROÏDE

PAR MM.

Marcel GARNIER
Professeur-agrégé
à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôpital Laribosière.

et

René HUGUENIN
Ancien Interne
Lauréat des Hôpitaux de Paris.
Preparateur à la Faculté de Médecine.

La glande thyroïde occupe, parmi les glandes à sécrétion interne, une situation toute particulière : elle est assurément la mieux connue d'entre elles ; elle est aussi, on s'accorde à le dire, celle dont le rôle est prédominant au sein du système endocrinien.

Sa situation superficielle favorise l'observation de ses malformations et permet un abord aisé au chirurgien et à l'expérimentateur. Son volume considérable, pour une glande purement endocrine, rend commode l'extirpation, que l'on peut, à son gré, faire complète ou non, la transplantation, la greffe. L'homogénéité de sa structure simplifie à l'extrême l'exécution expérimentale d'une opothérapie thyroïdienne. Enfin, cette opothérapie a une action certaine, indiscutable et réalise chez l'animal privé de thyroïde une véritable thérapeutique de substitution. Ce sont là autant de raisons, qui donneraient à penser que la physiologie de la glande thyroïde est parfaitement connue.

Sans nul doute, un bon nombre de faits sont désormais acquis. Il est des déformations anatomiques évidentes, qui se doublent de modifications histologiques toujours identiques et s'accompagnent de manifestations cliniques, de perturbations biologiques si exactement comparables, que l'on résiste difficilement à la tendance de bâtir une physiologie élémentaire, témoin nouveau de la grande simplicité des lois de la nature.

Pour peu cependant que l'on tente de pénétrer plus avant dans le mécanisme des faits, de surprendre le *primum movens* des phénomènes, d'isoler la part qui revient à chacun, la lumière qui semblait éclairer toute la physiologie thyroïdienne s'assombrit au point que tout ou pres-

que n'est plus qu'imprécision. Ainsi, les notions simples d'hyper- ou d'hypo-fonctionnement perdent leurs caractères brutalement opposés; une notion de dysfonctionnement se fait jour, dont nous expliquons mal le mécanisme et les résultats ; les effets de l'expérimentation, loin d'être toujours superposables les uns aux autres, diffèrent soudain, sans que nous saisissions parfaitement le pourquoi de ces divergences. Les hypothèses se succèdent ; mais toutes attendent d'être confirmées, ou peut-être infirmées, à la mesure des progrès de nos méthodes d'investigation.

De tout cela, il résulte que l'étude de la physiologie thyroïdienne va nous mettre en présence de faits indéniablement acquis, mais qui nous apprennent tout au plus les propriétés physiologiques générales de la glande, et de données venant de l'observation clinique ou expérimentale, qui ne cadrent pas toujours parfaitement, ni entre elles, ni avec les résultats précédemment acquis : force nous est, pourtant, de les signaler, et pour l'importance qu'ils risquent de prendre dans l'avenir, et pour les suggestions qu'ils peuvent offrir à la sagacité des chercheurs.

I

HISTO-PHYSIOLOGIE DE LA GLANDE

Dans un rapide examen de l'anatomie et de l'embryologie de la glande thyroïde, la physiologie puise quelques faits élémentaires, dont certains doivent avoir une valeur que nous ne soupçonnons pas encore.

Sa forme en bouclier (θυρεός), dont Warthon lui fit un nom, sa situation cervicale ont peut-être un intérêt qui nous échappe. On s'est demandé, en effet, pour quelle raison les glandes endocrines, dont la fonction est de maintenir l'intégrité du milieu sanguin, siègent en tel point donné de l'organisme. En fait, on ne trouve pas de raisons déterminantes bien nettes de leur situation anatomique. On peut admettre, avec M. Hallion, que leur emplacement a été commandé à l'origine par des conditions toutes locales du milieu chimique, liées soit à des diffusions, soit à des échanges directs du sang par système porte. Le siège de l'appareil thyro-parathyroïdien à la région cervicale tiendrait ainsi à des connexions, circulatoires et fonctionnelles, primitives de ces glandes avec l'organe branchial ; et M. Hallion se demande, si le corps thyroïde et les glandules n'auraient pas d'abord rempli, vis-à-vis d'éléments minéraux passant par les branchies, un rôle de régulation et de mise en réserve, analogue à celui que remplit le foie vis-à-vis des matériaux que l'organisme puise dans l'intestin. Le rôle de ces glandes dans le métabolisme de l'iode et du calcium serait le témoin de cette fonction primitive. M. Ide (de Bruxelles) a soutenu de son côté des idées analogues.

En l'état de nos connaissances, deux faits primordiaux découlent de

l'étude anatomique : la riche vascularisation, et l'absence de tout canal excréteur, qui fait du corps thyroïde une glande de type endocrine. C'est là, sans doute, découverte assez ancienne; et, pourtant, ce fut une surprise telle que plusieurs anatomistes du siècle dernier crurent encore découvrir ce canal excréteur (1).

Il est banal aussi, tant le fait est connu et partout relaté, de rappeler que le rôle fonctionnel de la glande thyroïde ne fut pas soupçonné avant les constatations des cliniciens, de Reverdin et de Kocher. Les anatomistes et les physiologistes n'avaient guère prêté attention à cet organe ou s'étaient mépris sur son importance; tout au plus, lui attribuait-on un rôle mécanique dans la régulation de la circulation cérébrale : la glande, grâce à sa vascularisation intense et à la dilatation de ses vaisseaux, offrant une voie de dérivation et empêchant le sang d'affluer au cerveau dans la position horizontale et surtout déclive de la tête; bien plus, on admettait la possibilité d'une sorte d'érection des lobes thyroïdiens, qui deviendraient ainsi capables de comprimer la carotide. Ces théories n'ont plus qu'un intérêt historique (2).

APPORTS DE L'ÉTUDE ANATOMIQUE

A regarder seulement des glandes thyroïdes, on s'aperçoit de curieuses discordances : le volume, le poids, si variables dans les statistiques, dépendent de multiples conditions, en particulier de l'âge du sujet, de son sexe et de la région même où il vit.

Variations suivant les âges. — A la naissance, le corps thyroïde est relativement volumineux : il pèse déjà 3 grammes, ce qui représente environ le 400e du poids total du corps ; il augmente progressivement, subit un brusque accroissement à la puberté ; mais, chez l'adulte, son poids, tout variable qu'il soit, de 25 à 30 grammes en moyenne, n'est guère que le 1,800e du poids total. Au cours de la vieillesse, les modifications de la glande portent peu sur son volume : il est pourtant fréquent qu'elle s'atrophie (Castaldi). On en peut conclure que la thyroïde travaille plus chez l'enfant, et surtout chez le fœtus, que chez l'adulte. Cette donnée contient sans doute une part de vérité, bien que les faits soient en réalité plus complexes.

Variations sexuelles. — C'est une notion classique que la glande thyroïde est plus volumineuse chez la femme que chez l'homme. Déjà à la naissance, elle serait plus grosse chez la petite fille (Pende) (3) ; chez la femme adulte, son poids est souvent plus élevé que chez l'homme, de 5 à 8 grammes ; c'est là conséquence du sexe, d'autant plus évidente que la thyroïde est nettement influencée par les diverses

(1) Bœchat. Recherches sur la structure normale du corps thyroïde. *Thèse*, Paris, 1873.

(2) Pour ces théories anciennes, voir l'article Thyroïde (Physiologie) de Léon Fredericq, *in Dictionnaire de Dechambre*, 3e série, t. XVII, 1887.

(3) Pende. *Endocrinologia*.

étapes de la vie génitale de la femme : elle augmente au moment de la grossesse, souvent même à chaque période menstruelle ; et c'était une notion, connue des anciens, et admise par Malgaigne, que l'hypertrophie thyroïdienne dévoilait, d'une jeune fille, qu'elle était devenue femme.

Il est assez curieux, pourtant, d'opposer à ces faits classiques les conclusions de Castaldi et encore celles d'Oséki et d'Horisawa : chez les Japonais, la thyroïde de la femme, de 20 à 33 ans, en pleine activité génitale, pèse 2 ou 3 grammes de moins que celle de l'homme. Cependant, rapportée au poids du corps, elle reste plus pesante chez celle-ci.

Variations régionales. — Tous les auteurs, surtout ceux observant dans les pays de montagnes, sont d'accord pour reconnaître qu'en plaine, le poids de la thyroïde oscille entre 20 et 30 grammes, alors qu'il dépasse souvent 40 grammes en montagne ; cette hypertrophie existe déjà chez le fœtus, le nouveau-né et se rencontre même chez les animaux. A vrai dire, la raison exacte de ces variations nous échappe en grande partie.

Variations saisonnières. — Seidell et Fenger, en 1913 et 1914, relevant le poids des glandes fraîches sur des animaux, bovidés ou ovidés, tués dans un abattoir, ne trouvèrent pas de corrélation exacte entre les saisons et les dimensions de la thyroïde, cela peut-être en raison des autres facteurs, âge, taille, origine, restés indéterminés ; mais ils ont noté que la quantité d'iode contenue dans la glande était élevée en été et faible en hiver. Herzfeld et Klinger, en 1922, ont soutenu que chez l'homme la thyroïde augmentait de volume en hiver ; pour eux aussi, le pourcentage de l'iode est plus élevé en été qu'en hiver. O. Riddle (1) a repris cette recherche sur les colombes et les pigeons, animaux qui présentent l'avantage de se nourrir de graines sèches pendant toute l'année ; il arrive à cette conclusion que la thyroïde subit un accroissement fonctionnel pendant l'automne et l'hiver et une diminution de volume pendant le printemps et l'été, tandis que le phénomène inverse se passe au niveau des testicules et des ovaires. Ces résultats sont à rapprocher de ceux obtenus en soumettant des animaux à des températures élevées ou basses : le froid augmente le volume et accroît l'activité de la glande ; la chaleur a une action opposée (Cramer, Mills, Hart). De même, les grenouilles *(Rana temporaria)*, vivant dans les régions froides et élevées des Alpes, ont une thyroïde plus volumineuse que celles des contrées plus chaudes de l'Adriatique, tandis que celles d'un pays intermédiaire, comme altitude et comme climat, tel que la Bavière, ont une glande de dimensions moyennes (Finally, Adler).

Variations individuelles. — Dustin et Zunz ont déterminé le poids de la thyroïde et celui du thymus chez des sujets de 20 à 30 ans, ayant succombé peu d'heures après de grands traumatismes de guerre, c'est-à-dire surpris par la mort en bonne santé. Ils ont abouti à ce résultat que le poids de la glande thyroïde est très variable, mais qu'il faut, pour en tirer quelque conclusion d'ordre physiologique, ne pas le considérer isolément ; il varie en fonction du poids du thymus en particulier : si la thyroïde est volumineuse, le thymus est petit et inversement ; ainsi, quand la thyroïde pèse 40 grammes, le poids du thymus est inférieur à 14 grammes ; quand celui de la thyroïde n'atteint pas 18 grammes, celui du thymus lui est supérieur ; si la thyroïde a son poids moyen de 19 à 29 grammes, le thymus dépasse la moitié du poids de la thyroïde sans jamais peser autant qu'elle. L'équilibre normal de la nutrition peut donc être obtenu soit avec une grosse thyroïde et un petit thymus, soit avec un gros thymus et une petite thyroïde.

(1) Oscar Riddle. Studies on thyroide, *Endocrinology*, mai-juin 1927, p. 161.

Variations suivant les races. — D'après Riddle, on peut obtenir chez les pigeons des races caractérisées par une thyroïde de grande dimension, et d'autres par une petite thyroïde.

Variations topographiques. — Une autre notion anatomique entraîne des conséquences primordiales, surtout pour l'étude expérimentale de la physiologie thyroïdienne : c'est l'existence d'éléments aberrants, disséminés dans une vaste région, l'aire thyroïdienne de Wölfler, dont la base est représentée par le maxillaire supérieur, et dont le sommet atteint la crosse aortique. Ces éléments aberrants se groupent en amas divers : hyoïdiens (parmi lesquels la glande de Zuckerkandl), cricothyroïdien, trachéal, etc. ; ils peuvent se rencontrer encore en arrière du pharynx et de l'œsophage ; leur présence explique suffisamment les résultats inconstants, voire paradoxaux, que l'on peut observer après la thyroïdectomie. L'embryologie de la glande thyroïde permet d'interpréter aisément ces formations vestigiales, comme aussi les intrications, les ilôts aberrants des parathyroïdes et du thymus. Elle permet de comprendre la conception d'une unité physiologique entre les trois organes et, en particulier, d'un système thyro-parathyroïdien ; ce fut autrefois l'opinion de Gley, et aujourd'hui encore certains auteurs étrangers décrivent un « appareil thyroïdien, constitué par la thyroïde, un nombre variable de glandules parathyroïdes, des thyroïdes accessoires et même la partie intermédiaire de l'hypophyse » (1). Ce groupement physiologique paraît, à tous points de vue, fort discutable et ne repose en particulier sur aucune base histologique.

VALEUR DE L'ÉTUDE HISTOLOGIQUE

L'étude de la structure normale de la glande thyroïde a largement contribué aux progrès de sa physiologie : il faut attendre du perfectionnement des techniques l'éclaircissement de bien des points, mystérieux encore, dans les processus de sécrétion et d'excrétion. Dans un ordre d'idées voisin, le contrôle histologique permet seul une interprétation physio-pathologique exacte des données de l'expérimentation.

Déjà, dans la controverse de l'unité thyro-parathyroïdienne, l'histologie précise que les parathyroïdes hypertrophiques, les adénomes parathyroïdiens avec sécrétion colloïde, n'offrent jamais d'aspect absolument comparable à celui de la glande thyroïde.

Mais, c'est surtout pour élucider le mécanisme de la sécrétion et de l'excrétion que l'étude histologique des glandes normales ou pathologiques est indispensable.

Le corps thyroïde est constitué par deux sortes d'éléments : des vésicules, revêtues d'une paroi unistratifiée de cellules, et remplies d'une substance anhiste, qui ne représente pas indiscutablement la sécrétion utile ; des amas cellulaires pleins, dont l'abondance est variable et souvent inverse de celle des vésicules. La valeur fonctionnelle de ces éléments parenchymateux est aujourd'hui encore un des faits sur lesquels l'accord n'est pas réalisé.

Il importe pourtant pour le physiologiste d'être fixé sur l'importance

(1) Mac Carrisson. *The Thyroïd Gland*, 1925.

relative des différents constituants de la glande, faute de quoi le mécanisme du fonctionnement élémentaire de l'organe échappe en grande partie. Les déductions sont d'ailleurs d'autant plus sujettes à la critique que, chez les animaux d'expérience, le cobaye en particulier, tout « neuf » qu'il soit, il n'est pas rare d'observer des altérations histologiques de la glande (Philips Beelson).

Histologie de la glande thyroïde de l'adulte. — Déductions physiologiques. — a) *Vésicules et îlots pleins.* — Chez l'adulte, la glande est formée en majeure partie de vésicules, variables dans leur taille, et remplies d'une substance homogène, la colloïde. De loin en loin, la coupe est semée d'îlots pleins de cellules, un peu différentes de celles qui bordent les vésicules.

Pour la plupart des auteurs, les cellules des vésicules sont des éléments en activité ; les amas pleins sont des cellules au repos, cellules de réserve destinées à former ultérieurement des vésicules. Cette interprétation est fondée en partie sur l'étude embryologique de la glande thyroïde, dont l'ébauche primitive est formée de cordons pleins, que pénètrent progressivement des tractus conjonctivo-vasculaires ; les vésicules n'apparaissent guère qu'au 4e mois, d'abord petites et peu nombreuses, puis de plus en plus abondantes. Il semblerait même que cette évolution persiste au cours de toute la vie et il est indubitable que les amas épithéliaux, bientôt localisés à la périphérie de l'organe, sont d'autant plus rares que l'individu avance en âge. En outre, les cellules des îlots pleins sont relativement petites, leur protoplasma est peu abondant, leur noyau volumineux : elles diffèrent ainsi de l'épithélium vésiculaire. Une telle conception entraînerait cette déduction physiologique que la glande fonctionne d'autant plus activement qu'elle est plus riche en vésicules, que la thyroïde de l'adulte fonctionne donc davantage que celle de l'enfant à la naissance, — or le poids relatif de l'organe paraît plaider en sens inverse, — qu'elle fonctionne plus encore chez le fœtus que chez le nouveau-né, — or la pathologie nous enseigne que, même dans le cas d'agénésie thyroïdienne, l'enfant ne naît pas myxœdémateux et que le fœtus, profitant des hormones de sa mère, n'a besoin de tous ses moyens qu'une fois séparé d'elle.

S'ils ne représentent pas des éléments de remplacement, on peut donner d'autres interprétations de la présence des îlots pleins. L'un de nous (1) a montré, sur des coupes sériées, que les amas cellulaires représentent tout simplement la coupe d'une vésicule passant par un point très rapproché de son pôle, ou bien encore une vésicule revenue sur elle-même, et vidée de sa colloïde : on rencontre en effet tous les intermédiaires entre les amas cellulaires pleins et les grandes vésicules distendues. Cette interprétation va expliquer parfaitement la diminution du nombre des vésicules chez le fœtus, à la période prénatale, et chez le nouveau-né, et la réapparition à cet âge d'un plus grand nombre d'amas pleins. Toute la structure de la thyroïde devient en effet conditionnée par cette notion : la matière colloïde, au lieu d'être reprise par les vaisseaux dès sa formation, comme il arrive pour les autres sécrétions internes, s'accumule là où elle se forme ; elle a la valeur d'une sécrétion externe, puisqu'elle s'échappe par le pôle acineux de la cellule, mais ne trouvant pas de canal excréteur pour la conduire au dehors elle passe ultérieurement dans les lymphatiques ; c'est sa seule présence qui entraîne la disposition vésiculaire de la glande. En réalité, la thyroïde est faite d'une série d'acini sécréteurs, dont la lumière serait normalement virtuelle, et ne devient réelle que par suite de l'accumulation

(1) Garnier. La glande thyroïde dans les maladies infectieuses. *Thèse*, Paris, 1899.

du produit sécrété. Cette conception, que l'un de nous a soutenue depuis de longues années et que la majorité des physiologistes adopte aujourd'hui, s'oppose donc complètement à la précédente : plus la colloïde intra-vésiculaire est abondante et moins intense est la sécrétion, et surtout l'excrétion, seul fait important dans l'étude physiologique.

L'étude des cellules elles-mêmes vient d'ailleurs encore à l'appui de cette théorie; ces éléments sont différents dans leur aspect, selon qu'ils sont groupés en îlots pleins, qu'ils bordent une lumière grêle, ou à l'encontre une cavité gonflée de colloïde ; cubiques, presque cylindriques dans une sphère pleine, elles sont aplaties, parfois réduites à une mince couche de protoplasma, lorsqu'une colloïde abondante les refoule excentriquement à la périphérie de la vésicule (fig. 1). Il est probable qu'au moment où la vésicule expulse son contenu au dehors, les cellules se rapprochent, et reprennent leurs dimensions pour reconstituer un amas cellulaire : cette conception paraît vérifiée par l'aspect histologique que prend la glande après injection de certains corps chimiques, qui activent la sécrétion glandulaire (Garnier).

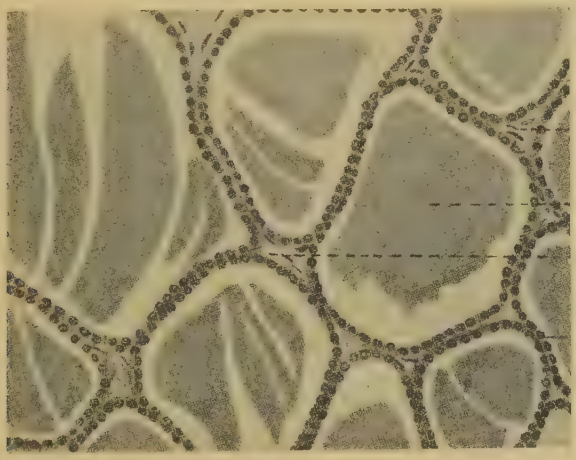


Fig. 1. — *Thyroïde normale du chien.*

Chienne adulte normale, âgée de 3 ans, dogue, pesant 20 kilogrammes. Le corps thyroïde était formé de deux lobes distincts sans région isthmique. Ces deux lobes, de volume égal, atteignaient chacun les dimensions d'une amande. A, épithélium thyroïdien formé de cellules cubiques à noyau sphérique central, à protoplasma granuleux très chromophile, tapissant la paroi des acini ; B, colloïde épaisse, homogène, très rétractile, souvent fissurée sous l'action des réactifs; C et C', stroma interacineux formé de cellules conjonctives ou fibroblastes adultes et de fibres de collagène (d'après Roussy, Clunet).

La notion des *îlots pleins*, *phase de sécrétion et des vésicules phase de rétention* (Garnier, Mac Carrison) s'appuie encore sur ce fait que l'on a mis en évidence, dans les cellules des amas pleins, des granulations acidophiles et des vacuoles lipoïdiques (Erdheim), témoins d'une sécrétion que les auteurs classiques leur déniaient : le débat paraît ainsi définitivement tranché et ce sont bien là des cellules actives.

Sans doute, on a tout récemment exagéré encore cette conception, en admettant que les cellules des îlots pleins sécrètent à elles seules les hormones importantes de

la glande, la colloïde n'étant plus qu'un produit secondaire, ou un produit de réserve. Mais il n'y a aucune bonne raison pour dénier aux cellules des vésicules la sécrétion de produits thyroïdiens autres que la colloïde.

b) *Histo-physiologie cellulaire.* — Les cellules qui tapissent la paroi externe des alvéoles sont partiellement remplies d'enclaves : on a l'impression que l'on saisit là l'intime physiologie de l'organe. Ce sont, en dehors les *vacuoles* de Bensley, à contours clairs, non colorables, d'importance capitale pour ceux qui, avec Bensley lui-même et Policard, admettent qu'elles représentent un stade évolutif de la *thyroxine*; en dedans des masses colloïdes, identiques d'aspect à la substance intracavitaire.

Mais toutes les cellules ne sont pas semblables entre elles dans la paroi de la vésicule : les unes, peu colorables, à noyau arrondi, les plus nombreuses, sont les *cellules principales*; les autres, fortement éosinophiles, à noyau rétracté, moins abondantes, sont les *cellules colloïdes* de Langendorf (fig. 2). Chromophiles ou chro-

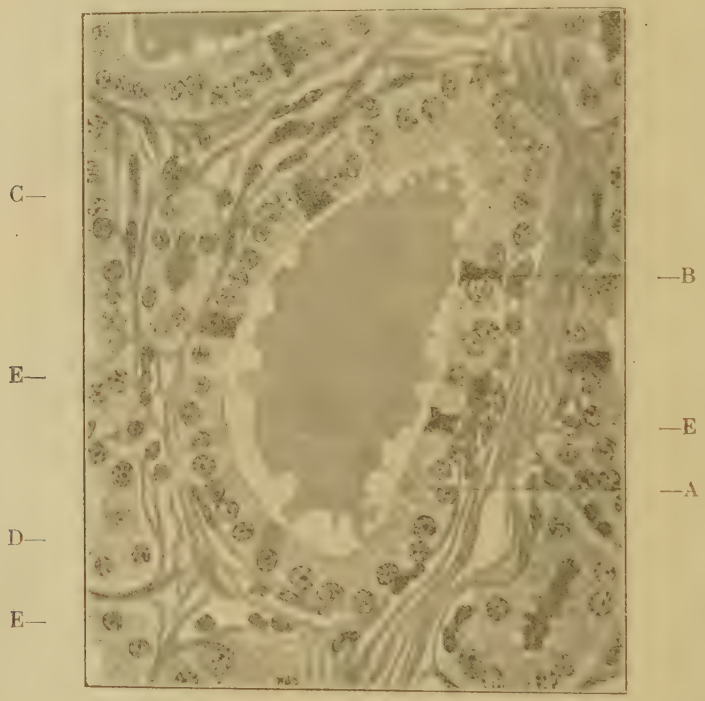


Fig 2. — *Vésicule thyroïdienne assez pauvre en colloïde et dont l'epithélium est encore en activité.*

Remarquer les différents types de cellules : A, cellules principales, chromophobes ; B, cellules colloïdes ; C-D, stades de transition ; E, capillaires péri-vésiculaires.

mophobes, ce ne sont pas là deux éléments distincts, à orientation physiologique différente, mais seulement deux stades de l'activité cellulaire (Ebner). On croyait autrefois que la cellule colloïde était l'élément en train de sécréter ; aux lumières des conceptions nouvelles, il semble plutôt que les cellules actives soient les éléments chromophobes et que la cellule colloïde ne représente qu'une forme sénescente, surabondamment imprégnée de colloïde (fig. 2 et 2 *bis*).

Si l'on tente de pénétrer plus avant le processus d'élaboration de la sécrétion, la confusion s'accentue. Le premier processus tangible apparaît sous l'aspect de granulations intra-cytoplasmiques, qui paraissent élaborées grâce à l'appareil mitochondrial périnucléaire ; elles sont surtout caractérisées par leurs affinités tinctoriales : il existe des granulations chromophiles et des gouttelettes chromophobes ; d'après certains auteurs, des granulations fuchsinophiles et d'autres qui se colorent par le vert lumière ou les bleus basiques. Mais nous ne sommes pas davantage fixés sur la valeur exacte des unes et des autres ; pour ceux (Walsh) qui ont remarqué l'apparition tardive des granulations oxyphiles, il s'agit là de pigments de vieillissement.

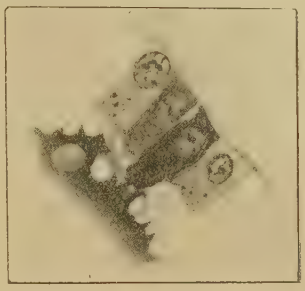


Fig. 2 *bis*. — *Détail des cellules.* On assiste, semble-t-il, à la formation de la colloïde.

On observe encore des grains lipoïdiques, absents chez le fœtus, apparaissant seulement dans les premiers mois après la naissance, et de plus en plus abondants avec l'âge ; ils sont situés toujours au niveau du bord libre de la cellule ; d'où la conception qu'il s'agit de substances chimiquement différentes et, partant, qu'il existe bien plusieurs produits distincts dans la sécrétion thyroïdienne. Cette opinion est critiquée par Lucien, Parisot et Richard (1), qui reprennent les conclusions de Collin sur les cellules hypophysaires, et admettent que cet aspect histologique n'a qu'une valeur restreinte : les affinités tinctoriales ne sont pas seulement sous la dépendance de la composition chimique, mais découlent surtout de la constitution physique et de l'état de concentration moléculaire des éléments envisagés ; ces différents aspects ne représenteraient alors que les stades successifs d'une unique sécrétion, dont l'aboutissement ultime est la substance colloïde.

Mais un autre élément de l'histologie cellulaire plaide en faveur d'une théorie inverse ; l'appareil réticulé endo-cellulaire de Golgi, que Negri a retrouvé dans les cellules thyroïdiennes, fut situé par lui, primitivement, au niveau du pôle apical des cellules. Or, récemment, Cowry a montré, chez le cobaye, que le siège de cet appareil est variable, tantôt apical et tantôt basal ; la double localisation indiquerait à coup sûr la possibilité de deux orientations sécrétoires. L'absence de membrane basale (Schaefer) est un autre argument en faveur d'une excrétion par le pôle basal ; et ces données paraissent appuyées encore par les faits pathologiques, mis récemment en lumière dans les tumeurs de la thyroïde de l'homme (Masson).

D'ailleurs, l'idée d'une double sécrétion thyroïdienne, l'une formée suivant le mode externe, la colloïde, l'autre reprise immédiatement par les vaisseaux et seule véritablement interne, a été soutenue dès longtemps par l'un de nous (2) non seulement au nom de l'histologie, qui la rend vraisemblable si l'on admet avec Brown-Séquard que les glandes à sécré-

(1) Lucien, J. Parisot, G. Richard. *Traité d'Endocrinologie*. La Thyroïde, Doin, édit., 1925.

(2) Marcel Garnier. Les sécrétions thyroïdiennes. *La Presse médicale*, 12 déc. 1906.

tion externe fabriquent, en plus du produit qui s'échappe par le canal excréteur, des substances qui passent directement dans le sang, mais aussi au nom de la pathologie ; elle permet, en effet, d'expliquer les différences cliniques que présentent d'une part le crétin goitreux, chez lequel la thyroïde est bourrée d'une colloïde stagnante, mais chez lequel l'épithélium reste en contact avec les vaisseaux, et le myxœdémateux par agénésie thyroïdienne, chez lequel ne persiste aucune trace de tissu thyroïdien.

Ainsi les éléments cellulaires peuvent, si l'on en croit les conclusions de l'histo-physiologie, rejeter directement à l'intérieur des vaisseaux certains des produits qu'ils élaborent.

Les vésicules thyroïdiennes n'existent qu'autant que la matière colloïde s'accumule dans leur cavité avant d'être reprise par les lymphatiques, qui la conduisent hors de la glande ; si cette colloïde stagne longtemps et distend les vésicules, les cellules qui les bordent apparaissent atrophiées et n'offrent plus nul signe d'activité sécrétoire. La richesse en colloïde intravésiculaire serait donc le témoin d'une activité ralentie de la glande et, mieux encore, d'un besoin réduit de l'organisme en ce produit ; à l'inverse, une grande richesse en hautes cellules, des cavités petites ou à peine développées attestent une active élaboration secrétoire, comme aussi la présence de la colloïde dans les espaces lymphatiques de la glande : et c'est là l'aspect histologique du lobe restant après hémithyroïdectomie. L'organisme, chez l'adulte au moins, est luxueusement doté en glande thyroïde, comme il l'est d'ailleurs en tous ses éléments ; et la preuve de cette assertion réside en ce fait qu'une exérèse partielle n'est suivie d'aucune perturbation physiologique.

c) *La colloïde.* — On en vient alors à se demander quel est le rôle précis de la colloïde : est-ce bien une substance sécrétée mise en réserve, et n'est-elle immobilisée pendant un certain temps que pour subir un remaniement physique, qui lui donnerait toute son activité ? Ce n'est pas là simple hypothèse, car deux variétés de colloïde semblent bien exister ; l'une jeune, l'autre qu'on pourrait dire adulte, peut-être plus active, grâce au vieillissement qu'elle a subi. Est-ce, au contraire, une sorte de sous-produit, n'ayant que la valeur d'un déchet, pendant que la sécrétion vraiment active passe directement dans les vaisseaux sanguins ?

Chez l'adulte tout au moins, presque toutes les cavités folliculaires contiennent une colloïde abondante. Homogène à l'état frais, un peu plus réfringente que l'eau, sa consistance est fort variable. Parfois très fluide, parfois sirupeuse, « comme de la colle », parfois même solide, assez semblable à des grains de sagou cuit. Fluide, la colloïde est sans éclat ; comme elle est toujours moins brillante à la périphérie de la vésicule, il semble bien que la colloïde fluide soit la plus fraîchement sécrétée ; et ces modifications grossières confirment, en apparence au moins, l'hypothèse du vieillissement.

La colloïde dense ne se dissout guère dans l'eau ; mais elle est d'autant plus soluble que plus fluide (Lubke et de Quervain). Elle se gonfle par les acides et se colore en jaune par l'acide azotique ; elle est dissoute par les alcalis ; elle donne la réaction du biuret, celle de Milon ; elle coagule par la chaleur ; elle est digérée par la

pepsine en solution chlorhydrique à 2 o/o : elle est donc formée d'albumines, ou tout au moins en grande partie. Sur des coupes histologiques, en l'absence de colorants doués de propriétés fixes et connues, on ne peut guère acquérir d'autres notions ; la colloïde apparaît tantôt plus dense, plus compacte, tantôt plus ductile, parfois finement granuleuse, sans qu'il soit possible de préciser la signification de ces divers aspects Elle se comporte différemment vis-à-vis des colorants ; il semble qu'il existe une colloïde éosinophile, la plus habituelle, et une autre basophile ; mais parfois, un aspect liliacé décèle que la colloïde prend à la fois le rouge et le bleu ; ou bien encore des sphérules bleues sont semées, en nombre variable, dans le champ rosé du fond de la vésicule. Il va de soi que ces aspects ont été la source de multiples interprétations, car cette diversité doit reconnaître des causes. La basophilie serait l'indice d'une forte concentration (de Quervain, Isenschmidt) ; pourtant la colloïde bleue est parfois ductile : ce ne serait donc point une simple différence de concentration qui pourrait expliquer les diverses affinités tinctoriales. Est-ce une différence dans la composition chimique ? On a parlé de la richesse en mucine des masses basophiles, ou de leur imprégnation par des sels de calcium ; d'après Parhon et Derivici, ce serait là l'indice de la présence de globules rouges, qui joueraient un rôle dans l'élaboration de la colloïde ; pour d'autres, de la présence de chromatine, témoin de l'abondante désintégration cellulaire, la colloïde provenant de la fonte même des cellules. La basophilie fut attribuée aussi à une pauvreté relative en iode. Aucune de ces hypothèses n'est de valeur suffisante pour qu'on puisse l'admettre comme vraie. En outre, on a pu voir (Buscaïno), au sein de la colloïde, des corpuscules soudanophiles, qui décèlent l'existence de graisses.

La présence, dans la colloïde, de globules rouges, de cellules épithéliales gonflées, nécrotiques, de noyaux pycnotiques a permis aussi de soutenir que la sécrétion était autant holocrine que mérocrine. Rien n'autorise jusqu'ici à émettre une opinion précise sur la valeur physiologique de ces faits.

A la lumière de recherches récentes, la structure de la colloïde apparaît bien plus complexe encore : on y a découvert des cristaux octaédriques qui appartiendraient au groupe aromatique, des oxyphénols (Buscaïno), des cristaux d'oxalate de chaux (Zeiss et Podack), de sels de magnésie : ceux-ci existeraient dans tout corps thyroïde, alors que les cristaux, parfois rencontrés, de cholestérine (Krause) et les acides gras, seraient seulement le témoin d'une désintégration cellulaire pathologique. Iscovesco a trouvé encore des lipoïdes, mais en moins grande abondance qu'à l'intérieur des cellules. Le rôle et l'importance de ces éléments apparaîtra plus complètement dans la synthèse de la sécrétion thyroïdienne.

LA SÉCRÉTION THYROIDIENNE

Comme toute étude morphologique, l'histo-physiologie de la thyroïde ne nous a pas permis de surprendre la glande en action ; il est au fond très difficile de fixer, avec quelque vraisemblance de certitude, la succession des phénomènes. L'un de nous, examinant la thyroïde de lapins et de cobayes soumis pendant plusieurs jours à l'action de la pilocarpine, a vu la glande remplie d'une colloïde ductile, dilatant les espaces lymphatiques, tandis que la disposition vésiculaire, disparue par places, était remplacée par des amas de colloïde parsemés de noyaux : ainsi la pilocarpine exagère la sécrétion colloïde et hâte son expulsion dans les vaisseaux (Garnier). Mac Carrisson, étudiant le corps thyroïde du rat sauvage, distingue deux états bien différents de la glande : l'un de repos, où la colloïde est homogène, plus dense au centre, et où les vaisseaux sont

aplatis ; l'autre d'activité, pendant laquelle les capillaires sont dilatés, l'épithélium de revêtement est cylindrique ; la colloïde pâle et vacuolaire, crénelée à cause de la grande rapidité de l'absorption périphérique ; enfin, témoins de l'activité glandulaire, de nombreuses gouttelettes colloïdes s'accumulent dans les lymphatiques interstitiels. Ainsi, la vésicule peut arriver à se vider totalement. D'autres fois, une colloïde nouvellement sécrétée s'accumule sur l'ancienne et le retour se fait au stade de repos.

En tous cas, un fait découle de façon certaine de l'étude histologique de la cellule : les produits de sécrétion sont bien élaborés par celle-ci, que la colloïde vésiculaire soit diffuse dans le protoplasme (Langendorf) ou qu'elle soit représentée par les fines granulations fuchsinophiles qu'on trouve au pôle apical.

Bourrée de colloïde, la cellule, de « principale » qu'elle était, devient « colloïde » : elle éclate et la cavité se remplit et de cette colloïde et aussi de débris cellulaires (fig. 2 *bis*) ; le protoplasme rétracté apparaît aplati, d'autant plus que se distend la vésicule ; mais que celle ci se vide de son contenu, et la cellule s'enfle de nouveau, redevient cylindrique et riche en gouttelettes de sécrétion.

C'est là un processus sécrétoire qui paraît simple ; mais afin de ne pas risquer de grossières erreurs, lorsqu'au cours d'études expérimentales on cherche à interpréter les modifications histologiques survenues dans la glande pour les rapporter aux perturbations somatiques observées chez l'animal, il est indispensable de savoir que les événements ne se déroulent pas à coup sûr selon cette succession logique. Ainsi, il se peut que les éléments gonflés de colloïde soient les éléments chromophobes, car la colloïde fluide intracellulaire ne se colore pas (Muller) ; il se peut aussi que ce soit la colloïde que contiennent les vacuoles de Bensley ; il se peut encore que les éléments inclus dans la cellule ne soient que des ferments, libérés ou activés par la dislocation des protéines cellulaires, lorsque la cellule desquame, et capables alors de mûter l'albumine du plasma sanguin en colloïde (Guillebeau).

Mais il semble, en tous cas, que la colloïde n'est pas l'unique sécrétion : l'autre, qui nous est inconnue, vient-elle ultérieurement se joindre à la première, ou, au contraire, en est-elle constamment distincte : c'est cette notion qui prévaut dans les conceptions modernes ; la granulation chromophile et la granulation chromophobe ne semblent pas être deux états différents d'un même produit, puisque la pilocarpine excite la production des seuls grains chromophobes et que, pour Galeotti, l'élaboration de granulations fuchsinophiles n'aboutit jamais à la formation de colloïde. D'ailleurs, nous verrons encore que la constitution chimique de la thyroïde paraît bien cadrer avec cette conception histo-physiologique.

Ainsi, trois hypothèses peuvent être soutenues, lorsqu'on envisage le mode de sécrétion des cellules thyroïdiennes. Ou bien celles-ci sécrètent une substance colloïde, déversée à l'intérieur de la cavité vésiculaire et qui constitue l'unique sécrétion. Ou bien les cellules élaborent deux types de produits (ou même davantage) ; les uns, excrétés au pôle apical, constituent la colloïde, qui remplit la vésicule et doit y stagner pour vieillir et acquérir toutes ses propriétés physiologiques : une telle interprétation cadre parfaitement avec les données histo-physiologiques, et aussi, nous le verrons, avec les arguments histo-pathologiques ; les autres, élaborés au niveau du pôle basal, sont particulièrement riches en lipoïdes : ils représentent la véritable sécrétion interne de la glande,

franchement différente de la première ; et l'un de nous a déjà soutenu, voici plus de vingt ans, cette dualité sécrétoire, qui va de pair avec les données de la physio-pathologie, et en particulier avec l'existence de syndromes dissociés. Ou bien enfin, et c'est là l'opinion des auteurs récents, puisqu'il est des âges de la vie et des conditions diverses où la thyroïde offre à peine l'aspect vésiculeux, il n'existe qu'un seul type de sécrétion, qu'un seul pôle sécrétoire, comme d'ailleurs dans toute glande endocrine ; les produits élaborés sont ceux que l'on voit à l'intérieur du cytoplasme, dont une partie refluerait entre les cellules et s'accumulerait en formant la vésicule. La colloïde serait la portion de la sécrétion non immédiatement utilisée et mise en réserve. A l'appui de cette théorie, on peut remarquer que cette colloïde augmente en effet dans les vésicules d'un animal soumis à l'ingestion de thyroïde. L'organisme ne s'en sert pas habituellement, mais peut l'utiliser pour des besoins subits (croissance, grossesse, infection), qui nécessitent une plus grande consommation d'hormones. Elle n'est peut-être, enfin, à en croire certains auteurs, que le témoin d'une défectuosité de l'excrétion normale ou l'accumulation d'un produit de déchet. Il est bien difficile de décider actuellement entre ces hypothèses, sans aller jusqu'à discuter cet aphorisme de Williamson et Pearse, que la vésicule de « the literature » ne fait pas partie de l'unité fonctionnelle de la thyroïde.

LES PHÉNOMÈNES D'EXCRÉTION

Le processus d'excrétion, tout lié qu'il soit à la sécrétion cellulaire, en est cependant distinct : la sécrétion peut persister et l'excrétion faire défaut ; et l'on ne peut pas juger de l'activité de la glande sur sa seule teneur en colloïde.

La conception qu'on peut se faire de l'excrétion des produits thyroïdiens est forcément connexe de l'idée qu'on s'est faite de la sécrétion elle-même. Pour la colloïde, qu'elle soit ou non la seule sécrétion de la glande, les auteurs admettent ou bien que, dans des conditions difficiles à définir d'ailleurs, la vésicule se brise, ou bien que, grâce à la fonte holocrine de certaines des cellules, la vésicule se trouve ouverte dans les espaces interstitiels adjacents ; l'examen des coupes sériées permet de reconnaître que deux vésicules voisines peuvent venir à communiquer entre elles, et l'une très facilement avec un lymphatique auquel elle s'adosse. D'autres auteurs ont admis que c'étaient les cellules du revêtement qui reprenaient elles-mêmes la colloïde : cheminant en sens inverse, celle-ci serait alors rejetée dans le tissu interstitiel ; de toute façon, elle passe dans un vaisseau. Mais dans lequel ? Est-ce dans la veine ? Pourtant, la ligature des veines n'empêche pas la colloïde de disparaître de la glande (de Quervain). Est-ce dans les lymphatiques ? ceux-ci émettraient, en effet, de fins capillicules intercellulaires, débou-

chant dans la lumière même de la glande (Hürtle-Matsunga). Malheureusement la chimie biologique n'apporte aucune preuve de ce mode d'excrétion, puisque les recherches de Gley et d'autres auteurs n'ont jamais pu mettre en évidence, dans le sang efférent de la thyroïde, les produits de sécrétion.

Preuve détournée de l'excrétion par voie sanguine, on a pourtant pu mettre en évidence, malgré toutes les difficultés d'une telle recherche, la haute teneur en iode du sang des veines thyroïdiennes : chez la chèvre, animal de choix, car la thyroïde est chez elle fort riche en iode et en contient jusqu'à 16 milligrammes, la moyenne de la teneur en iode est de 0 mgr. 19 pour 100 cc. (Gley et Cheymol) ; von Fallenberg, à Berne, a pu aussi caractériser l'iode chez l'homme, dans le sang des veines thyroïdiennes de goitreux. Pour intéressants qu'ils soient, ces résultats montrent seulement la présence dans le sang d'une des substances chimiques du corps thyroïde.

Lorsqu'on veut chercher une preuve de l'excrétion d'un corps, qui soit un témoin plus certain de l'activité physiologique spécifique de la glande, la colloïde, par exemple, on ne trouve plus que des arguments histologiques : présence, surtout dans les lymphatiques, de petites masses sphériques ayant l'aspect de la colloïde elle-même ; distension anormale des lymphatiques par des masses colloïdes, après injection de substances activant la sécrétion thyroïdienne, comme l'a observé l'un de nous ; enfin aspect fripé et ridé que prennent ces masses, après fixation à l'alcool, semblable à celui qu'elles offrent dans les vésicules (Podack). Cependant, la constatation d'images comparables dans les vaisseaux sanguins et dans les lymphatiques d'autres organes, a permis, sans que ce soit là une preuve absolue, de critiquer cette conception (de Quervain, Gierke). La question ne sera résolue qu'au jour où l'on possédera une méthode d'identification spécifique de la colloïde.

Si l'on admet, comme cela est la tendance actuelle, une pluralité sécrétoire, le problème de l'excrétion devient double : pour ce qui est de la colloïde, il faut adopter une des explications précitées ; quant aux substances sécrétées par l'autre pôle cellulaire, elles doivent être immédiatement déversées dans les vaisseaux : à la vérité, on ne possède pas encore la preuve tangible de ce mode d'excrétion et l'existence même de ces produits n'est, jusqu'à présent, basée que sur le raisonnement.

VASCULARISATION ET INNERVATION

L'étude de la sécrétion glandulaire doit être complétée par celle de la vascularisation et de l'innervation de l'organe.

L'importance de la vascularisation du corps thyroïde est l'apanage de son rôle physiologique endocrinien ; à cette glande d'une trentaine de grammes, aboutissent quatre artères volumineuses, parfois même une cinquième, dont les ramuscules

entourent les vésicules thyroïdiennes, s'anastomosent entre elles (Landstrœm), formant un réseau à mailles très serrées au contact même des cellules. Les veines issues des capillaires viennent constituer à la périphérie de l'organe le vaste plexus thyroïdien, l'un des plus riches de l'organisme ; l'on conçoit ainsi qu'il passe au niveau de la thyroïde une quantité considérable de sang, que certains auteurs estiment égale à cinq fois celle qui, dans le même temps, traverse le rein (Tschnewsky, cité par Pende). Policard admet que tout le sang du corps s'y vient baigner en l'espace d'une heure. Cette richesse vasculaire explique la fréquence des hypertrophies transitoires du corps thyroïde, dues aux poussées fluxionnaires de cette « éponge vasculaire » (Bérard). Les lymphatiques sont également extraordinairement développés; ils forment un plexus périfolliculaire et un réseau à fines mailles à la surface de la thyroïde; les gros troncs gagnent alors les ganglions pré- et latéro-trachéaux et surtout les ganglions trachéo-œsophagiens et jugulo-carotidiens.

Le réseau nerveux est très riche ; il se résoud en un plexus périvésiculaire très important ; la plupart des nerfs sont destinés aux vaisseaux, et ces nerfs vasomoteurs, très développés, sont d'origine sympathique. On a décrit aussi autour des vésicules des plexus, dont les rameaux ne pénétreraient jamais dans l'épithélium et qu'on considère comme sécrétoires ; enfin, il existerait des cellules sympathiques, groupées en petits ganglions microscopiques, qui contrôleraient la sécrétion glandulaire et que Wilson a retrouvé, dans la maladie de Basedow, très altérés, voire en dégénérescence. Jacques décrit même des fibres sensitives, expliquant en particulier les douleurs du goitre exophtalmique. Mais sur l'origine des fibres nerveuses, l'unanimité ne règne pas encore (Bræncher) (1). Le vague et le glosso-pharyngien y participent peut-être pour quelques fibres; mais, dans l'ensemble, c'est le sympathique qui tient sous sa dépendance l'innervation de la glande ; il contrôle et régit l'activité de la sécrétion et le ganglion cervical inférieur constitue le centre nerveux primordial.

VARIATIONS ET MODIFICATIONS DE LA FONCTION SELON L'AGE

a) *Période fœtale.* — Chez le cobaye et le lapin, la glande est déjà avant la naissance ce qu'elle sera chez l'adulte ; les vésicules sont bien formées, la matière colloïde a son aspect et ses réactions habituels. Chez l'homme, l'aspect s'est montré le même dans les cas que l'un de nous a examinés, en particulier chez un fœtus de 6 mois environ normalement constitué, chez un autre de 32 centimètres, extrait immédiatement après la mort de la mère, qui avait succombé à une attaque d'apoplexie, enfin chez un prématuré de 8 mois, né aussi par opération césarienne et ayant respiré 24 heures. Mais chez deux enfants à terme, morts au cours d'un travail long et laborieux et paraissant sains par ailleurs, il a noté quelques particularités. Ces glandes contenaient peu de matière colloïde ; beaucoup de vésicules renfermaient des cellules desquamées, en voie de liquéfaction : les noyaux étaient gonflés et pâles ; les protoplasmas se trouvaient réunis en une masse finement granuleuse, bien colorée, qui n'était pas encore de la matière colloïde adulte. Il s'agit là sans doute de modifications de la sécrétion : la glande paraît être en état de fonctionnement actif ; parfois d'ailleurs, on rencontre de la matière colloïde achevée dans les espaces intervésiculaires. Cet aspect semble bien devoir être interprété comme indiquant l'hypersécrétion dans une glande n'ayant pas de grande réserve en colloïde. Cette modification peut être attribuée à l'état de souffrance de l'enfant pendant un accouchement difficile (Garnier). Askanazy et ses élèves, qui ont noté

(1) Brænchер. *Anat. Anz.*, Iéna, 1922, p. 225.

les mêmes aspects, considèrent qu'il s'agit de modifications se produisant constamment au moment de la naissance. D'après eux, on pourrait les interpréter comme le résultat ou bien d'une involution passagère, qu'on s'explique d'ailleurs assez mal, ou bien d'une phase d'hyperactivité momentanée, en rapport avec le passage à la vie extra-utérine, qui va jusqu'à épuiser l'organe, non seulement en absorbant la colloïde de réserve, mais en obligeant les cellules elles-mêmes à une sécrétion holocrine. Il est plus rationnel d'admettre que pareille altération n'existe que quand le fœtus a souffert et n'est-ce pas d'ailleurs uniquement dans ces cas qu'on a l'occasion d'examiner la thyroïde ? En réalité, la thyroïde du fœtus ne doit pas jouer un rôle très actif, suppléée qu'elle est par les hormones maternelles ; et, de fait, il n'y a pas de myxœdème congénital ; de plus, on trouve peu de protéides iodées chez le fœtus. Par contre, les cellules épithéliales du corps thyroïde embryonnaire seraient capables d'une tout autre fonction. Aron a récemment montré (1), comme il l'avait déjà fait pour le foie et le pancréas, comme Hickel l'a mis en évidence pour les surrénales et Collin pour l'hypophyse, que les cellules épithéliales thyroïdiennes étaient capables d'érythropoïèse. Les éléments épithéliaux, susceptibles d'une telle métaplasie, seraient ceux qui limitent des cavités vésiculaires, déjà pleines de colloïde.

b) *Sénescence.* — Bien qu'elle continue à fonctionner jusqu'à l'âge le plus avancé, la thyroïde se modifie chez le vieillard ; comme la plupart des organes, elle présente une sclérose qui s'accompagne d'une atrophie, à la fois vésiculaire et cellulaire. Pourtant certaines vésicules sont anormalement dilatées et bourrées de colloïde. Enfin, les granulations graisseuses sont beaucoup plus abondantes, et, outre les graisses neutres de l'enfant et de l'adulte, on trouve à partir de 40 ans des lipoïdes et des graisses réfringentes.

Il est difficile actuellement de tirer d'une étude histo-physiologique des données certaines, tant sur le mécanisme de la sécrétion que sur les différentes variétés de celle-ci. L'absence d'éléments permettant de jauger les besoins de l'organisme aux différentes périodes de la vie, empêche d'établir un parallélisme rigoureux entre les aspects divers qu'offre la glande et sa puissance sécrétoire. Les résultats, obtenus en contrôlant l'expérimentation par l'histologie, n'ont pas eux-mêmes une valeur absolue. Si, par exemple, l'image histologique de l'hyperplasie compensatrice observée chez l'animal à qui l'on n'a laissé qu'un tout petit fragment de thyroïde, image très analogue à celle rencontrée dans les glandes provenant de sujets atteints de maladie de Basedow (Roussy et Clunet), est constamment signalée dans les mêmes conditions d'expérience, point ne s'ensuit qu'elle corresponde exactement à une hyper-sécrétion physiologique de la thyroïde. Avec Pende, on peut admettre que c'est là le témoin d'une sécrétion plus abondante et plus rapide sans doute, mais aussi d'une sécrétion viciée, donnant des produits jeunes et insuffisamment travaillés.

Aussi, devant l'insuffisance des renseignements histologiques, force est de recourir à l'expérimentation physiologique : elle aussi se trouvera fort gênée d'ailleurs, pour autant qu'elle en ait besoin, de ne pouvoir s'appuyer sur un substratum anatomique d'interprétation certaine et précise.

(1) Aron. Erythropoïèse dans le corps thyroïde embryonnaire. *Société de Biologie*, 1923, t. I, p. 193.

II

EFFETS GÉNÉRAUX DE LA SUPPRESSION DE LA GLANDE

Il est logique de chercher à préciser le rôle de la glande thyroïde en étudiant les effets de son ablation, puisqu'aussi bien c'est son exérèse chirurgicale qui a révélé l'importance de cet organe.

L'étude expérimentale de la fonction thyroïdienne, en provoquant sa carence, se heurta tout d'abord à de graves difficultés : la méconnaissance du rôle des parathyroïdes fut, pendant de longues années, responsable des erreurs des expérimentateurs. De plus, les résultats inconstants des thyroïdectomies, le défaut de concordance avec les données de la clinique durent être expliqués par les conditions accessoires de l'expérience : moment de l'intervention, âge et type même de l'animal opéré, présence de glandules accessoires, persistance de débris, même minimes, de thyroïde. On se demanda encore si les accidents consécutifs à l'ablation de la glande ne dépendaient pas en réalité de lésions du système nerveux, et plus particulièrement du sympathique, d'autant plus que les troubles observés portaient principalement sur le système vaso-moteur, sur la température, et qu'un syndrome morbide, dans lequel domine le goitre, était précisément rapporté par certains auteurs à une altération du système sympathique.

Tous ces écueils sont définitivement dépassés aujourd'hui, et l'on peut considérer comme certain que les troubles, qui constituent le fond du syndrome thyréoprive, dépendent uniquement de la carence thyroïdienne.

La valeur absolue du rôle de la glande s'affirme par une autre constatation expérimentale : les effets de son ablation se retrouvent dans toute la série animale, voire chez les animaux inférieurs. Enfin, et c'est là une preuve biologique indispensable, les extraits glandulaires, de même que la greffe du tissu thyroïdien, atténuent et font disparaître les troubles thyréoprives, ou s'opposent à leur survenue.

Deux autres notions se sont fait jour encore : la glande fonctionne activement surtout chez les jeunes, et à ce point de vue l'étude expérimentale ne fait que confirmer les résultats de l'histo-physiologie ; le rôle de la thyroïde est donc capital dès le début de l'évolution de l'être : ainsi le syndrome thyréoprive ne sera complet qu'autant que l'expérimentation s'adressera à des individus jeunes ; nous verrons d'ailleurs plus loin que la clinique offre l'exemple de types divers d'insuffisance thyroïdienne calqués sur ces conditions expérimentales. L'autre notion, capitale dans ses conséquences, est qu'il faut tenir compte, dans l'appréciation des résultats, des différences profondes, qui séparent les conditions de

l'expérimentation de celles de la clinique : l'expérimentation ne réalise le syndrome thyréoprive qu'avec une brutalité qui n'est pas le fait des lésions pathologiques habituelles, en particulier avec une soudaineté qui ne laisse à l'organisme la possibilité ni d'acquérir l'accoutumance, ni d'organiser la suppléance. A la vérité, et pour ces raisons mêmes, les résultats de l'expérimentation sont plus démonstratifs que ceux fournis par les documents cliniques, et permettent mieux d'établir le fondement de nos connaissances sur les fonctions de la glande ; Roger et Garnier sont, d'ailleurs, arrivés à éviter la brusquerie de l'expérimentation en déterminant, lentement et progressivement, une lésion de la glande et des troubles d'insuffisance (1).

LE SYNDROME D'INSUFFISANCE THYROIDIENNE EXPÉRIMENTALE PAR ABLATION DE LA GLANDE

L'étude expérimentale, pour avoir toute sa valeur en physiologie humaine, doit porter sur des mammifères peu éloignés de l'homme, et, pour donner le tableau complet des répercussions possibles, sur un animal jeune ; le mieux est d'intervenir sitôt le sevrage : c'est la période optima ; car auparavant l'intervention serait inopérante, puisque les hormones maternelles passent dans le lait, et plus tard les effets seraient moins marqués.

Début. — Les troubles n'apparaissent pas immédiatement après l'ablation de la glande ; ils s'installent lentement, après une période latente, d'autant plus courte que le sujet est plus jeune, d'une dizaine de jours si l'opéré est un nouveau-né de quelques jours, de 2 ou 3 semaines si l'animal a déjà 2 à 3 mois. Puis, les phénomènes s'accentuent progressivement ; le syndrome thyréoprive s'oppose en cela à celui que déclenche l'ablation des parathyroïdes : il n'en a ni la brusquerie du début, ni l'acuité.

ÉTUDE DU SYNDROME

L'aspect général de l'animal, lapin ou chien, est déjà très caractéristique : accroupi dans un angle de sa cage, il ne bouge pas, il ne réagit guère aux excitations et se laisse prendre facilement ; il paraît à demi-somnolent et l'on a comparé cette sorte d'obnubilation à la léthargie des animaux hibernants. Il n'a aucun désir de nourriture, et ce trouble est particulièrement net chez le lapin ; à peine, de temps à autre, fait-il effort pour saisir ses aliments. Cette apathie est bien l'effet du déficit en hormone

(1) Roger et Garnier. Infantilisme expérimental. *C. R. Soc. Biol.*, 21 déc 1901.

thyroïdienne et ne semble pas dépendre d'une intoxication, puisque l'injection d'extrait la fait disparaître rapidement. Blotti dans son coin, l'animal, au poil rude, sec, dressé en broussaille, est malpropre : ses narines sont souillées, ses yeux chassieux; il baigne dans son urine et ses matières. Si l'expérimentation a porté sur un chien, les troubles de l'intelligence sont plus apparents encore : l'animal devient indifférent, il ne joue plus, présente une tendance invincible au sommeil ; il ne répond plus aux caresses ; son regard est terne et sans expression (1). Ses mouvements sont lents, maladroits, hésitants. L'agneau, opéré par Jeandelize, avance « la tête basse, les jambes écartées, trébuche au moindre obtacle ». Le cheval de Houssay est d'une docilité excessive (2).

On a parfois observé une parésie du train postérieur.

L'animal jeune a un aspect extérieur qui révèle le trouble profond de la croissance : il ne grandit pas, ne s'allonge pas, mais au contraire devient trapu, son ventre se ballonne ; il prend un aspect « en boule ».

Les *troubles de la croissance* sont en effet des plus caractéristiques : ils consistent en une diminution du développement en hauteur, et non en un arrêt complet, car la thyroïde n'intervient pas seule dans la croissance. Le fait est tout particulièrement net chez certaines larves d'amphibies : après la thyroïdectomie, le développement du corps et des membres continue et plus encore s'exagère : survient un véritable gigantisme expérimental, qu'on explique par une hyperplasie de l'hypophyse. Chez les mammifères, les troubles de l'accroissement portent avant tout sur le squelette, atteignent tous les os, mais guère les os plats comme les omoplates, le rachis, la boîte crânienne (Jeandelize) ; par contre, les os longs ne s'accroissent pour ainsi dire pas. Cependant ces os ne présentent pas de déformations, et, fait curieux, bien que l'os, chez le thyréoprive, ne dépasse guère les 2/5^{e} de la longueur qu'il acquiert chez l'animal témoin, les épiphyses ont un volume sensiblement normal. Il paraît bien aussi que ce trouble de l'accroissement n'est nullement dû à un déficit en calcium. L'allure générale de l'animal est donc celle d'un nain avec des pattes et une queue courtes.

L'arrêt de la croissance porte encore sur les glandes génitales : il s'extériorise, chez le mâle, par le volume réduit des testicules, qui sont souvent ectopiques ; chez la femelle, les ovaires restent également tout petits avec des follicules atrésiques.

Les *modifications des téguments* sont constantes et particulières à l'insuffisance thyroïdienne. Elles contribuent à donner à l'animal tout jeune un aspect vieillot.

La peau est épaissie par l'infiltration d'une sorte de liquide visqueux

(1) Haushalter et Jeandelize. Retard du développement et état crétinoïde à la suite de la thyroïdectomie chez de jeunes animaux. *C. R. Soc. Biol.*, 31 mai 1902.

(2) Houssay et Hug. Thyroïdectomie chez les chevaux. *C. R. Soc. Biol.*, 1920, p. 1242.

qui se substitue au pannicule adipeux. Quand elle n'est pas infiltrée de mucine, elle est flasque et collée aux os. Sa surface est sèche et dure, parfois ichtyosique, parfois eczémateuse. L'œdème, quand il existe, ne se limite pas à la peau : il intéresse souvent les viscères, les reins, le cerveau, et aussi les muscles. Les poils ne poussent guère chez les animaux très jeunes ; ils demeurent courts et clairsemés (Roger et Garnier). Chez les sujets plus âgés, ils perdent leur brillant ; et ce caractère est surtout net chez la femelle du cobaye quand elle est pleine (Parhon). Puis, ils tombent par touffes, ménageant des clairières où la peau apparaît squameuse. La chute est parfois si abondante qu'il ne persiste plus que quelques poils épars. D'autres fois encore, les poils ne tombent pas, mais blanchissent (Léopold Lévi). Chez le mouton, on observe constamment une diminution du poids de la toison et parfois la chute totale de la laine (1). La pousse du plumage est ralentie chez l'oie (Parhon). Chez le mouton et chez la chèvre, les cornes ne poussent qu'avec un retard plus ou moins long. Les dents apparaissent tardivement : elles sont mal plantées, souvent cariées ; la deuxième dentition ne survient que bien après son époque normale. Pourtant ces troubles sont moins importants qu'à la suite de la parathyroïdectomie (Hammett).

Les *troubles de la nutrition et des échanges* font constamment partie du syndrome. La perte de l'appétit s'accompagne d'une constipation opiniâtre, due peut-être à une diminution du péristaltisme et à celle aussi des sécrétions intestinales. On observe parfois, surtout dans les carences partielles, une obésité, qu'expliquent les troubles du métabolisme des graisses ; mais, dans les insuffisances totales, survient un amaigrissement, une véritable cachexie, qui relève à la fois du trouble du métabolisme des graisses, de l'insuffisance du dédoublement des molécules d'albumine, de la pénurie de sucre, et des défectuosités de l'absorption intestinale. Dans l'ensemble, les échanges sont considérablement diminués, de plus de la moitié chez le chien ; l'étude complète en sera faite ultérieurement. Bientôt le poids tombe, tandis que celui d'un animal témoin de la même portée s'accroît progressivement (fig. 3 et 4). Les urines sont peu abondantes ; l'élimination rénale est retardée ; la diminution des échanges gazeux s'accompagne d'une diminution du débit respiratoire, d'une réduction notable du nombre et de l'amplitude des inspirations ; la respiration est souvent bruyante.

L'ingestion de thyroïde, expérience cruciale qui permet de les rapporter au déficit glandulaire, fait disparaître tous ces troubles.

Les *modifications du système circulatoire et du sang* sont également de règle. La thyroïde paraît jouer un rôle dans la régulation cardiaque, en exaltant la prédominance du système modérateur, du vague (De Cyon). Ces constatations, critiquées d'abord, ont été confirmées par Lucien et Parisot. Arthus avait, en effet, montré que les substances, qui ralentissent le rythme cardiaque, produisent la même action et au même degré chez

(1) Simpson. *Effets de la thyroïdectomie sur le système cutané chez le mouton.*

l'animal normal et chez le thyréoprive ; Wertheimer avait signalé que, chez le chien éthyroïdé, l'excitabilité de l'appareil modérateur du cœur n'est pas diminuée et celle de l'appareil accélérateur n'est pas augmentée. Etudiant le réflexe oculo-cardiaque, Lucien et Parisot ont vu que chez le lapin sans thyroïde, après une phase très courte de ralentissement, s'installe au bout de 10 secondes environ une phase d'accélération secondaire ; il y a donc déséquilibre au profit du sympathique. Chez les chéloniens, la thyroïdectomie provoque une première phase de tachycardie,

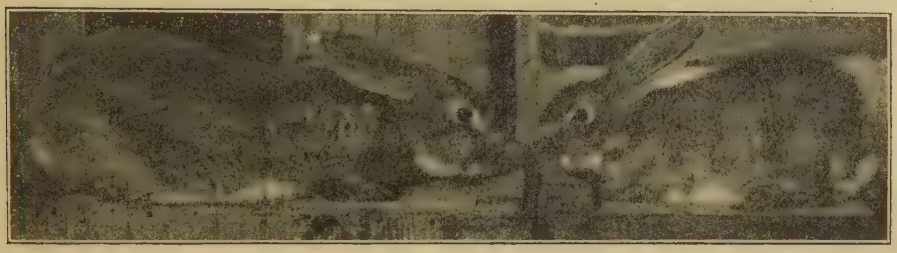


Fig. 3. — *Résultat de la thyroïdectomie chez un jeune lapin.*

Conservation des deux parathyroïdes externes. Opération 9 semaines après la naissance ; âge : 5 mois 8 jours ; état comparatif 3 mois après l'opération : Lapin témoin, 2 kgr. 237 ; Lapin opéré, 1 kgr. 267 (d'après Haushalter et Jeandelize).

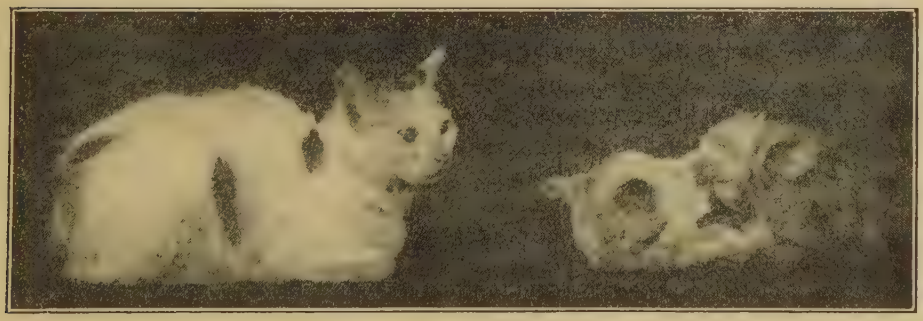


Fig. 4. — *Résultat de la thyroïdectomie chez un jeune chat.*

Conservation des deux parathyroïdes. Opération 51 jours après la naissance : chats de même âge et de même portée ; état comparatif 3 mois 1/2 après l'opération : chat témoin, 2 kgr. 315 ; chat opéré, 820 grammes (d'après Haushalter et Jeandelize).

puis au bout de 10 jours de la bradycardie ; deux semaines plus tard, le cœur reprend son rythme normal (1).

La pression artérielle est également modifiée : l'hypotension est cons-

(1) Santa Vacarati. Influenza della tiroidectomia sul ritmo cordiaco. *Archiv. fisiol.*, 1923, p. 379.

tante, quel que soit l'âge où a été pratiquée la thyroïdectomie, quelle que soit l'époque où l'on prenne la tension (Jeandelize et Parisot) (1). Cette hypotension est sans rapport avec la cachexie, ni avec le degré de l'amaigrissement. Son origine thyroïdienne ne paraît pas discutable; car l'hypotension ne survient pas, si un fragment de la glande reste en place.

Les perturbations atteignent encore les vaisseaux, qui présentent des lésions d'athérome (Eiselsberg), nettes en particulier sur l'aorte ; elles atteignent même le myocarde, au niveau duquel l'on a observé une dégénération des fibres musculaires. La documentation expérimentale sur les rapports de la thyroïdectomie avec le cœur, la pression artérielle, le système circulatoire en général est très abondante ; mais la plupart des travaux étrangers, étudiant les effets de l'ablation simultanée de la thyroïde et des parathyroïdes, on ne peut judicieusement faire état de leurs déductions.

Le sang présente des modifications importantes : déjà la pâleur de la crête chez les poules, la décoloration des muqueuses, font penser qu'il existe de l'anémie. Jeandelize a noté une diminution constante des globules rouges chez le lapin, et, preuve plus nette encore, des troubles, sinon de l'hématopoïèse, du moins de l'équilibre hématique. Mansfeld a vu que la polyglobulie d'altitude ne se produit pas chez le lapin éthyroïdé. De même aussi l'injection de sérum hématopoïétique de Carnot, qui entraîne une hyperglobulie légère chez le témoin, s'accompagne d'une hypoglobulie chez l'animal opéré. En outre, le diamètre des globules rouges est augmenté.

L'hypoglobulie s'accompagne d'une diminution de l'hémoglobine et la valeur globulaire est plus diminuée encore que le nombre des globules rouges.

L'interprétation de ces modifications est difficile : on a incriminé surtout la destruction exagérée des hématies, qui tiendrait à un abaissement de la résistance globulaire (Gley et Langlois).

Les globules blancs sont augmentés, et dans l'ensemble la formule sanguine est proche de celle de l'enfant : il y aurait surtout polynucléose, dont l'existence est d'ailleurs discutée, et est peut-être seulement post-opératoire. On a noté la présence d'éléments jeunes. En tout cas, l'injection d'extrait thyroïdien ramène la formule à la normale.

Les modifications portent encore sur l'état physique du sang : le point cryoscopique est abaissé à 0,61 (M. Parhon).

L'index réfractométrique serait, par contre, augmenté (Hammett). La pression osmotique est accrue, la tension superficielle du sérum diminuée : la conductibilité électrique serait également augmentée pour certains, mais ne serait pas troublée selon d'autres.

Les propriétés biochimiques du sang sont également modifiées : la vis-

(1) Jeandelize et Parisot. De la pression artérielle chez le lapin thyroïdectomisé. *C. R. Soc. Biol.* (Nancy), 1908, p. 777.

cosité augmente, et, bien que Ségale ne soit pas de cet avis, Neusschloss a constamment observé cet accroissement. L'augmentation du fibrinogène et l'exagération de la coagulabilité sont extrêmement discutées : l'existence de ces modifications s'accorderait mal avec la tendance aux hémorragies. Le fer est toujours diminué, ce qui va de pair avec la diminution de l'hémoglobine et, partant, avec la diminution de l'oxygène (M. Parhon) : l'acide carbonique serait, par contre, en plus grande quantité. Le calcium est moindre que chez les animaux normaux (0 gr. 27 au lieu de 0 gr. 36 pour 1 kilogramme de sang desséché) : ce déficit expliquerait, pour M. Parhon, la tendance aux hémorragies et même les lésions cutanées, qui disparaissent par l'opothérapie thyroïdienne ou l'administration de sels calcaires. En réalité, l'interprétation de ces faits est difficile, d'autant plus que les constatations varient suivant les auteurs : certains ont vu que le calcium n'est pas modifié chez le rat mâle, et qu'il est par contre diminué chez la femelle (Hammett). Le magnésium et le phosphore sont augmentés. Chez le mouton thyroïdectomisé, la glycémie passe de 0,07 à 0,04 o/o. Enfin l'iode est accru chez le chien ; son taux revient à la normale si l'on administre à l'animal de la glande fraîche et remonte de nouveau lorsqu'on arrête le traitement (1). L'azote non protéique est également abaissé et passe de 40 à 28 milligrammes pour 100 centimètres cubes de sang (Bodansky). Il n'est pas jusqu'à la teneur en eau, qui ne soit diminuée dans le sang des animaux éthyroïdés. Enfin, le pouvoir lipasique du sérum est diminué ; de même la teneur du sang en catalase et aussi en complément (Spolverini), tandis que le pouvoir hémolytique serait augmenté (Garibaldi), et l'index opsonique abaissé.

La toxicité du sérum est beaucoup plus grande que chez l'animal témoin. Le sérum de lapin éthyroïdé serait hypotenseur, alors que celui d'animaux normaux ne joue aucun rôle (Jeandelize et Parisot). Par contre, les albumoses déterminent une chute brutale de la pression artérielle, chez l'animal éthyroïdé comme chez un témoin normal (Gley).

Le *système nerveux* et les *glandes endocrines* subissent sans doute de multiples modifications, appréciables seulement lors d'un examen approfondi ; nous les étudierons ultérieurement.

La *température* est constamment influencée : elle baisse ; chez le lapin elle tombe à 36° ou 37°, alors que la normale est 39°2 ; l'agneau de Jeandelize passa, en 24 heures, de 38°5 à 35°. Cette chute thermique est nettement sous la dépendance de l'insuffisance thyroïdienne, à en juger par la brusquerie de sa survenue, avant que les troubles profonds du métabolisme aient eu le temps de se manifester, à en juger aussi par l'influence constante de l'extrait thyroïdien, qui fait remonter la température à la normale. D'ailleurs, divers facteurs interviennent pour expliquer cette chute thermique : elle est d'autant plus profonde que la température du milieu extérieur est plus basse ; elle est influencée par l'altération

(1) W. Hudson. The iodine content of the blood following thyroidectomie. *Journal of Experimental Med.*, oct. 1922, 36, p. 469.

des téguments et des glandes annexes, ainsi que par l'état torpide des vaso-moteurs ; chez le chien, le thermomètre monte lorsque la température extérieure augmente, et aussi à la suite d'un travail musculaire violent. Ces faits montrent que la régulation thermique surtout est troublée. On peut se rendre compte mieux encore de ce fait en constatant que certaines substances, sans action sur la température du chien normal, élèvent celle du chien thyroïdectomisé comme la cocaïne, ou l'abaissent comme l'antipyrine ou la quinine. Enfin, la piqûre des centres thermiques chez un lapin thyréoprive détermine une baisse primitive de la température, contrairement à la règle.

Evolution du syndrome. — L'évolution de l'insuffisance thyroïdienne, lorsqu'elle n'est pas modifiée par la survenue d'une complication, peut être très longue et il semble bien que la thyroïdectomie n'entraîne pas, au moins directement, la mort de l'animal en expérience. A ce point de vue, elle s'oppose aux effets de la parathyroïdectomie qui, lorsqu'elle est complète, est constamment mortelle ; aussi doit-on admettre que les phénomènes aigus, rattachés autrefois à l'action de la thyroïde, sont liés à la suppression des parathyroïdes, enlevées en même temps que la glande.

FORMES DE L'INSUFFISANCE THYROIDIENNE EXPÉRIMENTALE

Différentes circonstances modifient l'expression symptomatique de la carence thyroïdienne. Ce sont, en particulier, l'âge, le sexe, et l'espèce animale considérée.

1° *Formes suivant l'âge.* — C'est seulement chez les jeunes que la symptomatologie est au complet. Chez l'adulte, souvent l'opération est bien supportée ; on constate seulement un certain degré d'apathie et d'indifférence, qui peuvent même manquer. Il faut des conditons secondes pour que les symptômes apparaissent. Ce sont en particulier le froid et le régime. Sous l'influence de l'abaissement de la température extérieure, l'abrutissement devient plus marqué ; souvent la dyspnée apparaît. On peut faire observer, à ce point de vue, que chez les animaux hibernants la thyroïde subit une régression temporaire (Adler) et qu'une injection de suc thyroïdien est capable d'interrompre le sommeil hibernal. L'alimentation azotée augmente les accidents ; le régime lacté, au contraire, les atténue. De même, une alimentation carencée diminue les troubles (Mouriquand), alors que l'usage des vitamines produit un effet contraire. Le jeûne permet à l'animal de mieux supporter les effets de l'ablation de la glande, et, inversement, la thyroïdectomie atténue les conséquences de l'inanition. On le comprendra facilement, si on veut bien considérer avec

Falta que le chien normal inanitié perd chaque jour 0,478 d'azote, tandis que le chien thyroïdectomisé, soumis au jeûne, ne perd que 0,250.

Parmi les circonstances qui font apparaître les accidents, il faut ranger les différents moments de la vie génitale, en particulier chez la femelle. Les animaux, privés de thyroïde, sont en général stériles ; si la grossesse survient, les petits sont moins nombreux qu'habituellement (Jeandelize). Après le part, les poils abdominaux ne repoussent pas ; souvent apparaissent des troubles trophiques de la peau, l'animal se cachectise et meurt. Verstraeten et Vandenlinden citent le cas d'une chatte, qui paraissait avoir bien supporté l'ablation de la thyroïde ; elle devint pleine trois ans plus tard ; au moment du part, elle présenta des convulsions, tomba dans le coma, accoucha de fœtus morts et ne survécut que grâce aux injections de suc thyroïdien qui lui furent faites.

Parfois, c'est seulement au cours de l'allaitement qu'apparaissent les troubles : une chienne opérée par Vassale eut une première grossesse, qui se termina par la naissance de deux petits, lesquels ne survécurent pas, puis une deuxième, qui aboutit à la mise au jour de huit petits, dont l'un était mort ; au cours de l'allaitement, apparurent des accidents convulsifs. Comme, dans ces deux exemples, il s'agit seulement de convulsions, on peut se demander si les troubles observés ne sont pas dus plutôt à la suppression d'une ou plusieurs des glandules parathyroïdes qu'à celle de la thyroïde elle-même.

La poule thyroïdectomisée ne donne, d'après Lanz, que des œufs tout petits, pesant 5 grammes au lieu de 50 grammes, poids normal. Des poules, opérées par Ceni à l'âge d'un an, ne pondirent dans l'année qui suivit que 8 à 10 œufs, au lieu de 110 à 120 chiffre normal ; la coquille était mince ou même absente. Si on accouple des poules et des coqs thyroïdectomisés, on observe des anomalies du développement de l'embryon, pouvant aller jusqu'à l'anencéphalie.

2° *Formes suivant le sexe.* — Nous venons de voir que les différents événements de la vie génitale chez la femelle pouvaient être la cause provocatrice des accidents de l'insuffisance thyroïdienne. D'après certains auteurs (Christiani), les femelles de rats supporteraient beaucoup moins bien la thyroïdectomie que les mâles et, dans l'ensemble, toutes les modifications du syndrome thyréoprive sont plus intenses chez celles-ci.

3° *Formes suivant l'espèce animale.* — Selon que la peau présente ou non de l'infiltration, donnant l'aspect connu sous le nom de myxœdème, on distingue un type *avec bouffissure*, qui serait plus fréquent chez le chien et chez le porc, et un type *atrophique*, donnant l'aspect du crétinisme, qui se rencontrerait surtout chez le lapin, le chat, le chevreau, les oiseaux.

Chez les larves de batraciens, l'ablation de la thyroïde empêche constamment la métamorphose (Hoskins, Schulze). Cependant la croissance n'est pas totalement interrompue ; l'animal reste à l'état larvaire, mais il

grandit, sans doute grâce au thymus qui persiste ; un certain degré d'acromégalie, parfois observé, serait la résultante d'une hypertrophie compensatrice de l'hypophyse (Hoskins). Si la thyroïdectomie a été pratiquée au début de la métamorphose, celle-ci s'achève sans la glande (Margaret Hoskins) : la thyroïde agit donc plutôt en préparant la mue qu'en la réalisant.

CRITIQUE DE LA MÉTHODE

On s'est demandé si c'était bien à la suppression des sécrétions thyroïdiennes que l'on devait rattacher les conséquences de la thyroïdectomie. On était d'autant plus en droit de le faire que les résultats ne sont pas absolument constants : des accidents, classiquement attribués à l'absence de la thyroïde, peuvent manquer ou être à peine marqués dans certaines expériences, comme, par exemple, chez les chèvres d'Eiselsberg et chez les jeunes veaux de Hug (1). De plus, il arrive parfois que dans l'opération le nerf récurrent est coupé, ce qui entraîne le cornage et souvent une broncho-pneumonie, qui peut emporter l'animal ; mais une série d'arguments irréfutables est venue enlever tous les doutes.

C'est d'abord l'action remarquable des extraits thyroïdiens. Sous l'influence de l'opothérapie, les signes de l'insuffisance thyroïdienne disparaissent : l'animal reprend son appétit et sa vivacité, les poils repoussent, se lustrent à nouveau, la croissance reprend : tous phénomènes qu'est incapable de produire une substance protéique autre que le tissu thyroïdien ; bien plus il suffit d'interrompre le traitement pour voir les accidents reprendre et suivre une évolution progressive. L'action de l'extrait est donc bien spécifique ; elle est durable, à condition de continuer à fournir des hormones : aucun autre extrait glandulaire ne la produit. Seul le lait, à condition qu'il soit donné cru et non bouilli, est capable d'empêcher l'éclosion des accidents thyréoprives ; par contre, il n'a aucune action sur le myxœdème déjà constitué. Il n'agit en réalité qu'autant qu'il contient des hormones thyroïdiennes ; il est sans action, s'il provient d'une femelle myxœdémateuse.

Les accidents thyréoprives peuvent disparaître spontanément : c'est qu'alors il y a eu une régénération de fragments de la glande, restés en place au moment de l'opération ; Roussy et Clunet ont observé histologiquement, dans de tels cas, une prolifération intense des cellules thyroïdiennes donnant au tissu un aspect comparable à celui qu'on lui connaît dans la maladie de Basedow. Cette activité proliférative, qui réalise en somme l'apparence d'une thyroïde embryonnaire, est un fait général : elle ne s'observe qu'autant qu'on a enlevé au moins les 3/4 de la glande (Champy) ; elle survient aussi lorsqu'on cultive des fragments thyroïdiens *in vitro* (Carrel).

(1) Hug. La thyroïdectomie chez les Bovins. *Soc. de biologie*, 1921, t. II, p. 953.

Ces faits sont à rapprocher d'un cas pathologique, observé par von Eisesberg : un sujet atteint de cancer thyroïdien présenta un syndrome myxœdémateux après l'ablation de la thyroïde néoplasique; mais, au bout de quelque temps, les phénomènes thyréoprives disparurent progressivement tandis qu'on observait le développement de métastases : les cellules néoplasiques en proliférant produisaient une régénération physiologique de la glande.

Enfin, un dernier argument est fourni par le développement des greffes. Schif, Vassale et Generali furent les premiers auteurs qui en montrèrent les effets. Christiani précisa la technique et les conditions, dont dépend leur action. Il a établi que la greffe prenait d'autant mieux qu'elle appartenait à un animal d'espèce plus proche. Ce sont les autotransplantations, qui donnent les plus beaux succès. La greffe a d'autant plus de chances de réussite qu'elle provient d'un animal plus jeune; elle ne prend bien que chez un sujet thyréoprive; elle ne vit qu'autant que le greffon provient d'une glande saine, qui n'a pas été traumatisée, qui n'est pas restée longtemps exposée à l'air et qui n'a pas été plongée dans des milieux antiseptiques. Elle prend partout, quel que soit le point où on l'implante, dans le péritoine, dans la moelle osseuse, dans la région cervicale; partout, le greffon prolifère comme une glande thyroïde jeune, et il pourra ultérieurement prendre l'aspect d'une glande adulte : ainsi un greffon a vécu 4 ans 1/2 chez un chat de Christiani. Grâce aux perfectionnements de la technique, on a pu arriver à greffer un lobe entier (Carrel et Guthrie).

Toutes ces recherches concordantes ont permis d'établir définitivement le rôle physiologique de la glande thyroïde; elles prouvent que les sécrétions de cet organe sont bien responsables du syndrome déterminé par l'ablation de la glande. On comprend, maintenant, la raison des anomalies observées parfois et l'on peut dire que, grâce à ces expériences, la fonction de la thyroïde, au moins dans ses grandes lignes, est définitivement précisée.

III

SUBSTANCES EXTRAITES DE LA THYROIDE

Les premiers auteurs, qui recherchèrent les substances actives dans le tissu thyroïdien, isolèrent des matières albuminoïdes. Notkin prépara ainsi un corps, qu'il appela *thyroprotéide*, qui serait toxique pour le lapin thyroïdectomisé ou non et déterminerait la mort au milieu de convulsions; ce serait un déchet des échanges organiques, un poison destiné à être détruit ou neutralisé par la sécrétion thyroïdienne. Le même auteur obtint un autre produit, la *thyréoïdine*, qui serait formé au moins

de deux corps albuminoïdes et se présenterait sous forme d'une poudre jaune, hygroscopique, soluble dans l'eau, résistant à l'action de la pepsine et de l'acide chlorhydrique, et plus toxique que la thyroprotéide. Morkotoune a retiré de la glande une substance albuminoïde phosphorée, analogue à la thyronucléoalbumine de Hammarsten, qui serait un produit de sécrétion servant à la nutrition de la substance grise du cerveau. Ces recherches déjà anciennes n'ont plus qu'un intérêt historique.

Le fait, qui domine l'étude des constituants de la glande thyroïde, est la présence de substances iodées, en quantité infiniment supérieure à celle que l'on rencontre dans les autres tissus de l'organisme, environ 8 à 10 fois plus ; cette constatation a d'autant plus de valeur qu'il n'est même pas certain que tous les organes contiennent ce métalloïde, même à l'état de traces (Rietmann).

L'existence d'iode avait déjà été soupçonnée par Kocher ; son abondance fut bien mise en évidence par Baumann qui, dit-on, inférait sa présence en se fondant sur les bons effets de cette substance chez les goitreux. Mais sous quelle forme se trouve l'iode dans la glande? Quelle est sa valeur physiologique? Sa présence est-elle constante? Est-ce qu'il constitue un principe actif et un composant spécifique de l'hormone ou des hormones thyroïdiennes, ou d'une d'entre elles seulement? Autant de problèmes primordiaux pour la physiologie de l'organe, mais que nous ne résolvons encore que fort imparfaitement.

VARIATIONS DE LA TENEUR EN IODE

L'iode, qui peut paraître de prime abord le composant utile de la glande, est soumis à des variations telles qu'elles laissent des doutes sur l'importance réelle de ce métalloïde.

Son abondance dans le corps thyroïde est des plus variables. *Telle glande volumineuse n'en contient pas davantage qu'une thyroïde petite.* Baumann avait déjà remarqué que des corps thyroïdes, normaux d'aspect et de poids, prélevés à Hambourg ou à Berlin, contenaient de 3,83 à 6,6 milligrammes d'iode, alors que d'autres, volumineux, venant de la région goitrigène de Fribourg-en-Brisgau, en renfermaient seulement 2,5 milligrammes. On pouvait être tenté d'en déduire que le goitre est précisément le témoin, l'effet du déficit en iode de l'organisme ; mais cette déduction ne peut être acceptée ; car Ostwald a trouvé, dans des corps thyroïdes goitreux de Suisse, une quantité d'iode beaucoup plus grande, jusqu'à 9,23 milligrammes. Ce n'est pas non plus question d'altitude, puisqu'en Belgique, Zunz (1) a vu des glandes, du poids normal de 26 à 30 grammes, contenir jusqu'à 15,53 milligrammes du métalloïde. En moyenne pourtant, on admet qu'un corps thyroïde d'adulte contient 4 milligrammes d'iode environ, bien que la quantité puisse varier de 2 à 9 milligrammes.

Pour tâcher de comprendre la raison de la teneur élevée en iode de la thyroïde, il semble plus instructif de tenir compte moins du poids absolu de ce métalloïde

(1) Zunz. Sur la teneur en iode du corps thyroïde chez l'homme. *C. R. Soc. Biologie*, Paris, 1919, p. 894.

renfermé dans la glande que du rapport du poids de l'iode avec le poids de l'organe. Dans des recherches récentes, Zunz estime qu'un gramme de substance fraîche contient de 0,46 à 0,84 milligrammes d'iode et 1 gramme d'extrait sec de 1,50 à 3 milligrammes, soit en moyenne 2,244 ; chez l'adulte les variations sont relativement peu sensibles. Ces chiffres sont d'ailleurs beaucoup plus forts que ceux habituellement admis (0,3 à 0,9 dans l'extrait sec). Dans les deux lobes, la quantité d'iode est sensiblement égale. Mais, ce n'est pas assez de constater la présence habituelle de l'iode dans la thyroïde, pour attribuer à ce corps le premier rôle dans le jeu de l'organe. Pour que cette conclusion fût justifiée, il faudrait que l'iode y fût dans des proportions toujours identiques, au moins dans certaines limites, et que sa présence fût constante. Or, nombre de facteurs font varier le taux du métalloïde. *Contrée, âge, nourriture, saison*, nombre de circonstances semblent l'influencer. Seul le *sexe* paraît sans importance, bien que, d'après certains auteurs, la thyroïde de la femelle soit, à poids égal, plus pauvre en iode que celle du mâle. Dans les régions maritimes, la richesse en métalloïde est beaucoup plus grande : il y en a deux fois plus chez les moutons du bord de la mer, que chez ceux qui vivent dans les terres. Cela tient, sans doute, à la teneur élevée en iode de l'air marin et n'est vraisemblablement qu'un phénomène banal. Ce fait a pourtant l'intérêt de montrer que *plus on fournit d'iode à l'organisme, plus la thyroïde en fixe.* En effet, une alimentation riche en substances iodées augmente l'iode de la thyroïde : il en existe davantage chez les herbivores que chez les carnivores, et toute trace d'iode disparaît dans la glande du chien soumis à un régime carné exclusif (Mac Carrison). Les saisons font varier aussi la quantité du métalloïde : elle est deux ou trois fois plus forte l'été que l'hiver (Herzfeld et Klinger), ce que ces auteurs expliquent simplement par la consommation que l'individu fait, l'été, de légumes verts, tandis que, pendant l'hiver, il se nourrit surtout d'albumines non iodées. C'est ainsi encore, que Fukushima interprète la teneur en iode du corps thyroïde des Japonais, qui tout en étant plus petit que celui des Européens, en contient davantage : les Nippons ont, en effet, une nourriture très riche en poisson.

En somme, la teneur en iode de la glande thyroïde paraît dépendre directement de la quantité absorbée par l'organisme ; il en est, semble-t-il, de l'iode pour cette glande, comme du glycogène pour le foie ; la thyroïde constitue l'organe dans lequel s'emmagasine cette substance. Expérimentalement d'ailleurs, l'administration d'iode à un animal accroît considérablement la quantité fixée dans la thyroïde. Par contre, après exérèse de la glande, le sang circulant contient une proportion bien plus grande d'iode qu'auparavant. La thyroïde apparaît ainsi comme destinée simplement à fixer l'iode ; nous verrons que, partant de ce fait, certains auteurs ont échafaudé une hypothèse, qui dénie à l'iode tout rôle actif dans la physiologie thyroïdienne.

Malgré tout, et en tenant compte des variations quantitatives, l'iode paraît être un élément constant parmi les composants de la thyroïde. Sans doute, chez le *fœtus* et chez le *nouveau-né*, Baumann et, avec lui, la plupart des physiologistes, admettent que l'iode n'existe pas dans la glande ; il n'apparaîtrait que dans les premiers mois de la vie. Depuis, Abelin a découvert des traces d'iode dans la glande du nouveau-né ; Bourcet et Pellegrini ont affirmé que l'iode y est constamment présent ; Fenger en a même trouvé dans les premiers mois de la vie embryonnaire. Il est possible que ces différences tiennent simplement à la quantité variable d'iode absorbée par la mère. Cette interprétation, en expliquant les résultats discordants, viendrait corroborer la notion classique que l'iode, dans les conditions habituelles, n'apparaît chez l'enfant ou le jeune animal que du jour où il se nourrit.

Chez le *nourrisson*, la quantité d'iode ne dépasse guère 0,14 milligramme ; puis elle croît avec l'âge et son abondance est maxima entre 25 et 55 ans (Baumann, Weiss). Chez le vieillard, elle diminue progressivement.

Il pourrait paraître vraisemblable que ces variations eussent quelque rapport avec l'activité thyroïdienne. Mais l'étude de la sécrétion ne nous a pas conduit à de semblables conclusions. Ce qui cadrerait mieux avec les résultats de l'histologie, ce serait de considérer l'iode comme un produit de réserve, gardant cependant un rapport intime avec les sécrétions de la glande.

D'ailleurs, un autre fait d'expérience semble bien démontrer que l'iode n'est pas une substance de second plan. Si l'on pratique chez un animal une hémi-thyroïdectomie, on s'aperçoit, à quelques jours de là, qu'il existe dans le lobe restant une quantité d'iode sensiblement égale à la normale, et, partant, au double, approximativement, de ce que contenait le lobe enlevé.

Puisque l'iode est un élément constant dans la constitution de la thyroïde, il importe de fixer sous quel état il se trouve et aussi quels rapports il offre avec les éléments qu'a identifiés l'histo-physiologie. Là encore, à défaut de notions certaines, il faut envisager successivement les résultats des différents chercheurs.

Composants iodés extraits de la thyroïde. — La thyroïde, d'après Mac Carrison, serait le seul organe capable de fixer l'iode en combinaison organique avec les amino-acides.

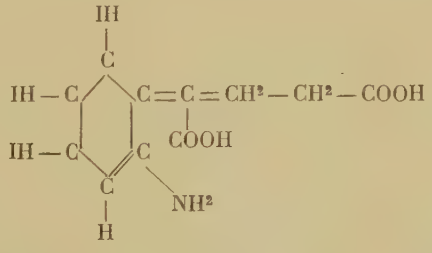
Baumann, le premier (1895), montra qu'en traitant longuement à chaud la glande avec de l'acide sulfurique et en extrayant le résidu avec de l'alcool, on obtient une poussière brune, qui contient de 3 à 9 o/o d'iode : il la nomma *iodothyrine*. De constitution chimique inconstante, elle représente environ 4 o/o de la glande sèche. Cette substance n'est attaquée ni par la chaleur, ni par les sucs digestifs, mais seulement par les alcalis dilués, ou les acides minéraux concentrés, ou encore l'acide acétique. Comme l'iodothyrine n'a pas une action exactement superposable à celle de l'extrait thyroïdien, Oswald, poursuivant plus avant les recherches, isola un autre composé chimique qu'il dénomma *thyréoglobuline* (1899). Ces deux substances, iodothyrine et thyréoglobuline, sont d'ailleurs connexes. Selon Richet, l'iodothyrine est, en réalité, la composante la plus importante d'un produit organique plus complexe ; elle provient du dédoublement hydrolytique d'une albumine iodée, qui est justement l'iodothyréoglobuline d'Oswald ; celle-ci serait directement sécrétée par la glande et son dédoublement pourrait résulter aussi bien de l'action des acides minéraux que de celle de trypsine et de la pepsine. A des variantes près, cette iodothyréoglobuline contient de 0,30 à 0,60 o/o d'iode. Composé nettement défini du point de vue chimique, il précipiterait par les acides étendus, mais le précipité serait soluble dans un excès d'acide. L'iode serait lié à des amino-acides aromatiques, et surtout à la

tyrosine. Une glande thyroïde normale contiendrait de 1 à 3 grammes de thyréoglobuline sèche. Cette substance possède, comme l'iodothyrine d'ailleurs, des effets sur les échanges comparables à ceux que provoque l'extrait thyroïdien ; elle ne représente pourtant pas non plus exactement l'hormone thyroïdienne.

Kendall, qui reprit en 1914 l'étude chimique de la glande, isola un nouveau corps, extrêmement riche en iode lui aussi ; par hydrolyse alcoolique alcaline (solution alcoolique d'hydrate de soude) des protéines thyroïdiennes, il obtint deux groupes de substances, différentes par leur solubilité dans les acides. La *substance acido-insoluble*, groupe A, que nous étudierons d'abord, possède, semble-t-il, la majeure partie des propriétés du tissu thyroïdien ; il donne, par une nouvelle hydrolyse, un composé cristallisable, d'un poids moléculaire assez constant (586) ; mélange d'acides aminés, sa structure est extrêmement complexe ; sa teneur en iode, qui serait constante, est de 65 o/o ; Kendall la dénomma *thyro-oxy-indol*, par abréviation *thyroxine* (1) ; ce principe très actif aurait pu être reproduit par synthèse dans le laboratoire du savant américain (Kendall et Osterberg, 1915). Sa constitution quantitative est la suivante :

C = 22,74
H = 1,72
O = 8,21
N = 2,38
I = 65,10

et sa formule rappelle celle du tryptophane, avec trois atomes d'iode fixés au noyau benzénique. En réalité, la thyroxine peut être rencontrée sous trois formes : l'une, qui se produit en solution acide, est celle qui a été isolée la première ; elle est dite forme « Céto », et fond à 250° ; la seconde, dite forme « Enol », fond à 240° ; enfin la troisième, dite « à noyau ouvert », fond à 225°. Sa formule est la suivante :



C'est une substance incolore, inodore et insipide, soluble dans les solutions alcalines, mais non dans les acides dilués ; thermostabile, elle fond à 225°. D'après Kendall, l'iode contenu dans la molécule n'intervien-

(1) Launoy. La thyroxine. *Paris médical*, 6 décembre 1924, p. 471.

drait pas, quand la substance libère son énergie ; les groupes chimiques responsables de son activité seraient les groupes imino CONH, qui se transformeraient dans l'organisme en groupe carboxyle-amino COOH — NH^2. Physiologiquement, elle est extrêmement active et beaucoup plus que les autres substances iodées du corps thyroïde ; à elle, seraient dévolues toutes les fonctions attribuées à la sécrétion thyroïdienne. Par ailleurs, il n'est pas absolument démontré que le corps isolé par Kendall ait la constitution que lui prête cet auteur : d'après Harington (1926), la formule réelle contient quatre atomes d'iode (1). La thyroxine est un dérivé de la di-iodo-tyrosine, ayant la constitution d'un éther di-iodo-phénolique de la di-iodo-tyrosine. La thyroxine n'a pas seulement d'action lorsqu'elle provient de glandes thyroïdes, mais même encore lorsqu'elle a été obtenue par synthèse. Cette action serait mille fois plus puissante que celle de l'extrait thyroïdien.

L'expérimentation sur les animaux a montré, que l'administration de la thyroxine faisait disparaître les effets de la thyroïdectomie. Chez l'homme, 1/2 milligramme par jour de cette substance produit des effets suffisants pour améliorer un crétin de 15 kilogrammes ; 1/3 de milligramme, chez un adulte de 68 kilogrammes, augmente de 1 o/o le métabolisme basal (Plumer) ; deux milligrammes par jour peuvent l'accroître de 20 à 30 o/o au-dessus de la normale et 3 milligrammes de 50 o o. On a pu ainsi calculer que la quantité totale de cette substance, existant dans l'organisme à l'état physiologique, doit être de 23 à 50 milligrammes ; la quantité contenue dans la thyroïde serait de 14 milligrammes ; 0,5 à 1 milligramme passerait journellement dans la circulation. C'est elle qui réglerait l'énergie des processus chimiques de la vie cellulaire, se traduisant en dernière analyse par la production d'anhydride carbonique ; elle agirait encore sur la croissance et l'addition de thyroxine à l'alimentation des têtards, déterminerait un remarquable accroissement de ces animaux (Romeis). A dose forte, et 2 milligrammes par jour suffisent, la thyroxine pourrait produire de la tachycardie, une légère élévation de la température, une augmentation de l'élimination azotée, entraînant une chute de poids, l'exagération de l'irritabilité nerveuse et le tremblement.

Il apparut bientôt que la thyroxine était la véritable hormone, sécrétée par la glande. Les autres produits, s'ils existent, auraient pour mission de préparer l'action de cette substance, catalyseur définitif (Pende). L'iode surtout favoriserait son action, mais ce n'est pas lui seul qui agirait ; si on le remplace par du chlore ou du brome, l'intensité des phénomènes est sans doute diminuée, mais leur nature n'est pas changée. Par contre, l'iode seul n'a qu'un pouvoir notablement inférieur et, tandis que ses effets sont passagers, ceux de la thyroxine se prolongent jusqu'à 15 ou 20 jours. Tous les expérimentateurs sont d'accord sur ce point, que l'action de la

(1) Gley. Les bases physiologiques actuelles des thérapies thyroïdienne et parathyroïdienne, *in Les progrès récents en thérapie endocrinienne*. Paris, chez Baillière. 1927.

thyroxine est identique à celle de l'extrait, *qualitativement*, mais qu'au point de vue quantitatif, elle est beaucoup moindre. Si l'on considère, en effet, qu'il a fallu à Kendall près de 3.000 kilogrammes de thyroïde fraîche de porc pour préparer 33 grammes de thyroxine, on voit quelle petite quantité de cette substance renferme chaque gramme de tissu frais et même de tissu sec ; et pourtant, l'on sait à quelles faibles doses sont actives les préparations thyroïdiennes. Même au point de vue qualitatif, l'identité d'action de la thyroxine et de l'extrait thyroïdien n'est pas complète ; en effet, comme l'a montré Oswald (1), la thyroxine ne possède pas la propriété d'augmenter l'excitabilité du système vago-sympathique, tandis que l'extrait thyroïdien, et aussi la thyroglobuline, en jouissent l'un et l'autre ; peut-être d'ailleurs, est-ce là une propriété générale des corps protéiques. La thyroxine ne résume donc pas toutes les propriétés de l'extrait glandulaire et d'autres hormones pourront sans doute en être retirées.

Le groupe B, de Kendall, *substance acido-soluble*, contient aussi de l'iode en combinaison ; mais on ne sait pas à quel noyau il est rattaché, ni la valeur de sa présence dans ce complexe protéique. Celui-ci pourtant aurait une action physiologique indubitable, en particulier sur certains troubles des myxœdémateux, surtout sur les phénomènes cutanés, comme l'exfoliation et la sécheresse de la peau, sur les phénomènes osseux et articulaires, sur lesquels n'agit pas la thyroxine ; mais il n'est pas capable de donner de l'hyperthyroïdisme. Pour Kendall, cette substance représenterait un intermédiaire entre l'iode absorbé et la thyroxine, et physiologiquement un état d'équilibre existerait entre les deux. Au contraire, dans les complexus pathologiques, tout équilibre est détruit ; dans l'hyperthyroïdisme, on ne trouve presque pas de substance du groupe A dans la thyroïde ; tout l'iode est en combinaison B ; de plus, il n'existe qu'en faible quantité. C'est que, vraisemblablement, la substance A est bien sécrétée dans ces cas, et même en excès, car elle a entraîné tout l'iode ; mais elle ne stagne pas dans la glande et, sitôt formée, elle est lancée dans la circulation : ce mécanisme est responsable sans doute des troubles pathologiques.

On serait donc tenté d'admettre que les deux substances de Kendall donnent la clef de la biochimie thyroïdienne. En réalité, il n'en est pas ainsi. D'abord, la thyroxine ne possède qu'une action beaucoup moins ample que l'extrait total ; puis et surtout, la présence d'iode dans la thyroïde ne paraît pas absolument indispensable au maintien de son activité : certains animaux ne possèdent pas d'iode dans leur glande ou en contiennent à peine, et pourtant ils ne présentent pas pour cela de troubles d'insuffisance ; d'autres, soumis à un régime riche en iode, en fixent abondamment dans leur thyroïde ; ils perdent complètement le métalloïde, lorsqu'ils sont à un régime pauvrement iodé, et n'éprouvent

(1) A. Oswald. La thyroxine est-elle l'hormone complète de la thyroïde ? *Revue française d'endocrinologie*, août 1927, p. 254.

pour cela aucun trouble ni dans l'un, ni dans l'autre cas ; enfin, une glande thyroïde sans iode peut agir aussi bien qu'une autre sur le myxœdème. Aussi, comme le disent Parisot et Richard, serait-on presque conduit à cette opinion extrême que l'iode est un élément contingent, dont la présence au sein du corps thyroïde est fortuite et sans intérêt physiologique. Pourtant, si l'iode n'est pas indispensable, il est utile, puisque la substitution à la molécule d'iode d'un radical chloré ou bromé diminue considérablement l'activité de la thyroxine. Ce qu'il faut seulement retenir de ces faits, c'est que les composés iodés ne sont pas tout, et que le rôle des autres constituants est loin d'être négligeable. Kendall, d'ailleurs, admet que chez l'homme il n'y a que des traces de thyroxine ; d'où l'on peut conclure que la thyroïde renferme forcément d'autres composants.

COMPOSANTS NON IODÉS DU CORPS THYROIDE

Malheureusement, les procédés d'analyse chimique actuellement employés ne permettent pas d'isoler d'autres produits thyroïdiens de composition définie.

L'élément le plus important, après l'iode, est le *phosphore*. A côté de l'iodothyréoglobuline, il y avait en effet, pour Oswald, une autre thyréoglobuline non iodée et contenant des nucléo-protéines phosphorées. La quantité de phosphore varie ; elle serait inversement proportionnelle à la quantité d'iode. En moyenne, il y aurait 1 milligramme de phosphore pour 5 grammes de glande, soit environ 5 milligrammes en tout. D'après Zunz (1), la quantité de phosphore varierait de 0,02 à 0,34 grammes ; cet auteur est arrivé à établir des rapports entre les différents corps chimiques contenus dans la thyroïde, au moins entre les plus intéressants : le rapport $\frac{P}{Az} = 0{,}089$, le rapport $\frac{I}{Az} = 0{,}016$ et le rapport $\frac{I}{P} = 0{,}191$.

Iscovesco a décelé des *lipoïdes* abondants et multiples, dont il a isolé plusieurs types morphologiquement différents (2) ; mais leur constitution chimique est inconnue et leur rôle encore bien imprécis. Pourtant un lipoïde, insoluble dans l'acétone, serait cachectisant à la dose de 2 centigrammes par kilogramme et convulsivant à dose plus forte ; un autre, soluble dans l'acétone, produirait de la tachycardie et de l'exophtalmie. Maintenant que l'on connaît l'importance bien démontrée des lipoïdes dans les glandes surrénales et génitales, on ne peut nier leur valeur possible dans la thyroïde ; peut-être conviendra-t-il plus tard de leur attribuer un rôle important, si hypothétique qu'il puisse être encore.

D'autres substances existent en moins grande abondance. Sammar-

(1) Zunz. Teneur en phosphore et en cendres du corps thyroïde chez l'homme. *C. R. Soc. Biologie*, Paris, 1920, p. 1228.

(2) Iscovesco. Les lipoïdes du corps thyroïde. *C. R. Soc. Biol.*, Paris, 1908, p. 84, 106, 218.

tino (1) (1922)a découvert une substance cristallisée nouvelle, contenant du calcium, du carbone, de l'azote et une forte proportion d'oxygène, dont l'action physiologique est inconnue. Brisson a montré l'existence de soufre, comme dans les testicules et les surrénales, sous forme de sulfate de baryte (25 centigrammes pour 2 grammes de glande fraîche). Gautier et Bertrand ont trouvé de l'arsenic, fait nié d'ailleurs par Holdmauser ; Romeis, en 1923, hydrolysant la thyroïde avec l'hydroxyde de baryum, a obtenu un corps se présentant sous la forme d'une poudre brun clair, riche en iode, se rapprochant de la thyroxine, mais plus active qu'elle. Maranon a dosé une grande quantité de *glycogène*, beaucoup plus abondante que dans n'importe quel organe, chez le chien « 0,27 o/o en moyenne comme dans les surrénales, alors qu'il n'en existe que 0,04 à 0,08 o/o dans la plupart des autres viscères ».

Enfin, on a décelé encore dans la thyroïde du brome (0,35 o/o) et une quantité d'eau très élevée (72 à 82 o/o) ; on a isolé des substances organiques complexes, entre autres de la choline (Gautrelet), dont la quantité d'ailleurs semble n'avoir que peu d'importance, car elle n'est autre chose qu'un produit de dédoublement des lipoïdes. La thyroïde contiendrait aussi des ferments : pour Marinesco, elle renfermerait des oxydases, des lipases et une catalase, variables les unes et les autres selon les animaux, la catalase étant plutôt l'apanage des herbivores, tandis que les oxydases et les lipases se voient souvent chez les carnivores.

Ainsi, l'analyse chimique du tissu thyroïdien nous décèle, outre sa richesse habituelle en iode, élément important mais non indispensable, existant sous forme de combinaison albuminoïde, la présence d'albumines phosphorées et de lipoïdes. Mais là se bornent nos constatations. On n'a jamais pu retrouver dans le sang aucun des produits de la sécrétion thyroïdienne ; et nous ignorons complètement sous quelle forme exacte les hormones sont déversées dans la circulation. Il y a donc là encore une inconnue, que les recherches ultérieures résoudront peut-être un jour.

RAPPORTS DES COMPOSANTS CHIMIQUES AVEC LES CONSTITUANTS HISTOLOGIQUES

L'iode semble avoir des rapports précis avec la colloïde ; l'un et l'autre sont d'ailleurs considérés par certains auteurs comme des produits de réserve. Oswald admettait même que seule la colloïde contenait de l'iode et qu'il n'en existait pas dans l'épithélium ; mais alors on peut se demander comment l'iode apparaît dans la vésicule. Les colloïdes éosinophiles seraient beaucoup plus riches en métalloïde que les basophiles (Aesbacher) ; si le fait est exact, il ne manque pas d'intérêt, car il témoignerait que la colloïde basophile n'est pas une substance plus concentrée,

(1) Sammartino, *N. Biochem. Zeitsch.*, 1922, p. 293.

mais est bien un produit différent de la colloïde éosinophile. D'ailleurs, pour Oswald, toute la matière colloïde n'est pas formée de thyréoglobuline ; on y rencontre une autre matière protéique non iodée, une nucléo-protéide phosphorée.

Claude, Blanchetière, Aesbacher ont découvert de grandes quantités d'iode dans des thyroïdes très pauvres en colloïde et même des traces notables de ce métalloïde dans des glandes histologiquement sans vésicules. L'iode pourrait donc se trouver ailleurs que dans la colloïde, très vraisemblablement dans les produits d'élaboration intracellulaires. Il jouerait ainsi le rôle de composant utile des sécrétions thyroïdiennes. Par contre, il est certain que l'ingestion du métalloïde augmente la quantité de colloïde. Expérimentalement, l'un de nous a montré que l'injection d'iode sous la peau du cobaye déterminait dans la thyroïde une active sécrétion colloïde, entraînant l'épuisement rapide de la glande (Garnier). Sa fixation est d'ailleurs immédiate, comme celle du glycose dans le foie : en quelques minutes, elle est réalisée, alors que d'autres organes, tels le foie, n'arrivent pas à emmagasiner l'iode.

On ne peut encore conclure rien de précis sur la valeur des composants chimiques de la glande thyroïde. D'abord, il est vraisemblable qu'il en existe plusieurs chimiquement différents, sans doute doués chacun d'une activité particulière. Ensuite, ce n'est certainement pas par hasard que la majeure partie des albumines thyroïdiennes sont iodées. Sans doute, des troubles n'apparaissent pas constamment, lorsqu'il y a carence d'iode, mais ce fait n'a pas une valeur absolue ; on trouve dans l'organisme d'autres exemples de substitution d'un corps à un autre, qui fait défaut. Cela ne signifie nullement que ce corps soit inutile, bien au contraire, et il semble que la sécrétion thyroïdienne soit d'autant plus active qu'elle est plus riche en iode, qui agit peut-être *in situ* en accélérant la sécrétion des hormones. Enfin, il est certain encore que le tissu thyroïdien a une aptitude particulière à fixer l'iode du sang, sans doute pour le mettre en réserve, jusqu'au jour où une consommation active exigera une grande abondance de cette substance. On a dit que l'iodothyréoglobuline ne pouvait pas être déversée telle qu'elle est, parce que les membranes animales ne lui sont pas perméables. Seuls des dérivés, des produits de dissociation pourraient franchir l'épithélium et pénétrer dans les vaisseaux ; pourtant Hectœn (1923) trouve que la lymphe thyroïdienne contient la thyréoglobuline.

Ce qui paraît probable, c'est l'existence dans la thyroïde de plusieurs substances chimiquement différentes : albumines iodées, albumines phosphorées, lipoïdes, pour ne citer que les plus importantes, qui doivent avoir chacune un rôle particulier dans l'organisme. Ce résultat, tout incertain qu'il soit, cadre heureusement avec les conclusions histo-physiologiques et les données de la physio-pathologie.

IV

ACTION DES EXTRAITS THYROIDIENS

Déjà entrevue par Schiff, bien étudiée par Vassale et par Gley, l'action de l'extrait thyroïdien paraît être, au moins d'une façon générale, opposée aux effets de la carence de la glande. Deux procédés permettent de s'en rendre compte : on peut pallier, par l'administration de l'extrait, aux accidents de l'insuffisance glandulaire ; on peut aussi chercher à produire, par l'ingestion de thyroïde chez un animal normal, des phénomènes opposés à ceux qui traduisent l'hypothyroïdie. Quand on utilise le premier procédé, on est en droit de se demander si l'on ne se borne pas à fournir, avec l'extrait glandulaire, certaines variétés d'albumines, des albumines iodées par exemple, ou de lipoïdes, dont la présence est indispensable au maintien de l'équilibre physiologique. A l'encontre, si l'extrait opère dans un sens parfaitement déterminé, toujours identique, même chez un animal normal, c'est, à n'en pas douter, qu'il contient une hormone spécifique ; une substance chimique, non douée de propriétés hormonales, pour indispensable qu'elle soit à l'harmonie de l'organisme, quand bien même elle se trouverait en excès, ne susciterait pas des phénomènes nouveaux.

L'étude pratique de l'action des extraits thyroïdiens est, au fond, des plus simples ; elle est favorisée par la facilité avec laquelle on peut administrer la glande. On peut la greffer, la donner à l'état frais en pâture à l'animal ; on peut en fabriquer des extraits aqueux ou glycérinés, que l'on donnera en ingestion ou en injection sous-cutanée, intrapéritonéale ou intraveineuse ; on peut la réduire à l'état de poudre desséchée que l'on mélangera à la nourriture. L'action en est tellement prodigieuse, dans l'hypothyroïdisme, qu'on peut dire de cette glande qu'elle fit l'heureuse fortune de l'opothérapie. La thyroïde influe avant tout sur la croissance : aussi les résultats seront-ils surtout évidents chez les animaux jeunes ; chez un adulte, l'administration de glande n'a qu'un effet très limité. La thyroïde est principalement un organe régulateur : l'amplitude de son action doit être réduite, lorsque l'hormone se trouve en excès, et l'ingestion de glande ne donnera son plein effet que dans un organisme au moins partiellement thyréoprive : il faut, pour l'obtenir, qu'il y ait « faim d'organe ».

Mais il ne suffit pas à une étude physiologique d'observer les effets des extraits totaux ; il est nécessaire de poursuivre l'étude des divers produits thyroïdiens. Il faudrait dissocier les différentes substances et rechercher l'action propre de chacune d'elles : thyroxine, substances non iodées, hormones phosphorées, lipoïdes, etc. On est fort loin encore de ce résultat et, pourtant, les quelques données que l'on possède ne manquent point d'intérêt.

Action des corps chimiques isolés de la glande. — Ainsi l'iodothyréoglobuline (1) serait seule active sur les échanges ; la thyréonucléoprotéine d'Oswald posséderait un effet absolument opposé à son iodothyréoglobuline, en particulier une action d'épargne. Pour Oswald lui-même, cette iodothyréoglobuline est seule active sur la circulation ; la thyréonucléoprotéine, au contraire, ne détermine aucune modification. L'iodothyrine serait l'élément actif sur la métamorphose (Jensen).

La thyroxine a des effets beaucoup plus voisins encore de ceux de l'extrait total : elle provoque la métamorphose rapide de l'axolotl, quand bien même celui-ci serait thyroïdectomisé : ce qui montre, en passant, que la thyroxine semble bien être une hormone vraie et n'agit pas en excitant simplement la glande thyroïde (Jensen) (2). La thyroxine agit aussi sur le poids du corps, sur la graisse, sur le glycogène du foie (Romeis) (3). Son action serait donc analogue à celle de la glande thyroïde elle-même : mais pourtant la thyroxine ne possède pas une action aussi complète que celle de l'extrait glandulaire : ainsi elle n'accélère guère la multiplication des paramécies, fortement influencée pourtant par l'extrait thyroïdien (Gerby T. Cori) (4). Elle n'agit pas, comme celui-ci, sur la contractilité intestinale (Scharpey, Schafer). D'ailleurs, les albumines iodées, qui ont quelque action chez les animaux inférieurs, n'en ont aucune chez les mammifères. La thyroxine, qui agit bien par voie endoveineuse, n'agit pas par la bouche (Swingle). En outre, elle doit, pour posséder quelque action, être employée à des doses inaccoutumées, eu égard à ce que l'on sait de son abondance dans la glande, et par ailleurs son effet se prolonge, fait anormal pour les extraits glandulaires, pendant plusieurs semaines. Dans l'ensemble, la sélection des différents composants connus de la thyroïde a appris deux choses : qu'ils possèdent une action indéniablement plus grande que celle de l'iode, mais qu'ils n'ont pas l'efficacité de l'extrait total de la glande.

ACTION DE L'EXTRAIT TOTAL

L'étude expérimentale de l'action physiologique de la thyroïde doit donc être faite avec des extraits totaux. Le plus habituellement, on se sert d'un extrait obtenu par macération dans du sérum physiologique à froid, ou bien encore d'une macération glycérinée. On peut pratiquer à l'animal des injections sous-cutanées, intrapéritonéales ou intraveineuses ;

(1) Oswald. Ueber die Wirkung der Schilddrüse auf den Blutkreislauf. *Pflüger's Archiv*, 1916, p. 166-169.

(2) Jensen. Métamorphose provoquée par l'injection de préparations thyroïdiennes et de thyroxine à des axolotls ayant subi la thyroïdectomie. *C. R. Soc. Biol.*, 1921, t. II, p. 391.

(3) Romeis. *Biochem. Ztschr.*, 1923, 135, 85.

(4) Gerty T. Cori. The influence of thyroïd extracts and tyroxin on the rate of multiplication of paramecia. *Amer. J. Phys.*, 1923, p. 294.

mais l'expérience montre que l'ingestion des produits thyroïdiens est aussi efficace ; elle apprend encore que la glande fraîche n'est guère douée de propriétés plus actives que celle des extraits préparés avec le tissu desséché.

Action sur la glande thyroide elle-même. — Avant de faire le bilan des effets physiologiques produits, il est nécessaire de regarder le comportement de la glande d'un animal soumis à une alimentation thyroïdienne. Les cellules des vésicules sont aplaties, la colloïde intravésiculaire est abondante ; dans l'ensemble, la glande a l'aspect d'un corps thyroïde au repos. Cette constatation est pleine d'intérêt ; elle montre que, sans doute, pour lutter contre la tentative de destruction de l'équilibre endocrinien, la glande cesse de sécréter. Ce phénomène corrobore d'ailleurs cet autre résultat expérimental, que les greffes de thyroïde ne prennent pas si l'on n'enlève pas une partie de la glande normale ou si l'on donne en même temps à l'animal de l'extrait thyroïdien (1). Il semble donc bien que les hormones fournies à l'animal en expérience soient effectivement les produits mêmes de la glande. On en peut donner encore comme preuve l'action identique des greffes et des extraits préparés chez l'animal en carence thyroïdienne ; ces greffes, pendant le temps qu'elles vivent, paraissent participer de la vie même de la glande thyroïde : ainsi la greffe prend des caractères goitreux chez un rat qui devient goitreux (2).

Action sur le reste de l'organisme. — L'action de l'extrait thyroïdien, pour qu'il donne ses pleins effets, doit être prolongée : il faut donc soumettre l'animal à l'ingestion ou à l'injection répétée de produits glandulaires. Mais il est intéressant aussi de constater les résultats d'une injection isolée : ceux-ci ne sont pas forcément les mêmes que ceux des prises répétées ; il faut, dans les résultats de l'injection unique, faire la part de ce qui appartient en propre à l'hormone thyroïdienne et de ce qui est l'effet banal d'une substance hétérogène.

L'*injection unique d'extrait thyroïdien*, surtout lorsqu'elle est faite dans la veine, détermine chez l'animal, d'abord des *effets vasculaires* : chute accentuée de la pression artérielle, parfois précédée d'une légère élévation, correspondant à une vaso-dilatation périphérique et non liée à l'action du vague, puisque l'effet hypotenseur est tout aussi marqué après atropinisation (Schafer) (3). L'extrait thyroïdien n'est donc pas hypotenseur parce qu'il contient de la choline (Pachon) (4).

(1) Courrier. Réactions histologiques du corps thyroïde des animaux soumis à l'alimentation thyroïdienne. *Soc. Biol.*, 1924, t. II, p. 1274.

(2) Christiani. Le goitre des greffes thyroïdiennes. *Soc. Biol.*, 1925, p. 138.

(3) Schafer. *Les glandes à sécrétion interne*. Trad. Guy Laroche et G. Richard, 1921.

(4) Pachon. *Rapport au Congrès de Médecine de Bordeaux*, 1923.

Cette chute de pression est peu marquée chez le lapin, mais la plupart des auteurs sont d'accord sur son existence (Gley et Langlois, J. Parisot). Cependant la thyroïde n'intervient nullement dans la chute de pression consécutive à l'injection d'albumoses (1).

L'injection d'extrait produit encore des *effets sur le système nerveux végétatif* : Schafer signale le ralentissement des battements du cœur; Parisot, Richard et Simonin ont insisté sur l'exagération du réflexe oculo-cardiaque : la compression des globes oculaires, qui donnait, chez l'animal normal, un ralentissement de 8 à 20 pulsations, provoque, après injection d'extrait, un ralentissement qui va jusqu'à 40 par minute.

Elle exerce aussi des *effets sur les échanges* et détermine une élévation du chiffre du métabolisme basal; MM. Labbé et Stévenin y ont longuement insisté. Mais cette élévation, à cause, sans doute, du caractère régulateur de la thyroïde, est peu considérable chez l'individu normal, alors qu'elle est énorme chez un hypothyroïdien.

Les *injections répétées ou l'ingestion* quotidienne de produits thyroïdiens déterminent des effets beaucoup plus durables et qui se manifestent sur de multiples appareils; ils ne sont pas, d'ailleurs, superposables à ceux de l'injection unique. Ils ne sont pas toujours semblables et, pour des doses identiques, chez une même espèce animale, certains individus paraissent réfractaires, tandis que d'autres sont particulièrement sensibles; bien que la dose garde toujours une importance primordiale, une égale quantité peut produire des effets opposés.

Ces réserves faites, l'influence fondamentale de l'extrait thyroïdien est celle qu'il possède sur les échanges : ceux-ci augmentent, même chez l'individu normal, et bien davantage chez l'hypothyroïdien.

Cette *augmentation des échanges* s'accompagne d'habitude d'un amaigrissement, qui paraît dû à l'excessive désintégration des albumines; on peut l'éviter par une augmentation de la ration alimentaire, en particulier des graisses et des hydrates de carbone. Cette protéolyse intense, bien que l'extrait thyroïdien augmente la diurèse, explique la diminution de l'acide urique, de l'ammoniaque urinaire, tandis qu'au contraire l'acidité totale augmente (2).

L'*amaigrissement* s'accompagne d'une fonte du tissu cellulaire sous-cutané; la peau est mince, mais les téguments présentent souvent une rougeur diffuse, en même temps qu'ils sont chauds et moites de sueur. Les muscles, surtout les muscles striés, auraient, pour certains, une tonicité augmentée, alors que selon d'autres (Markelow) l'ergographe montrerait leur déficience : ce serait là surtout l'effet de larges doses et pour les auteurs américains les lésions musculaires seraient sous la dépendance de troubles nerveux.

(1) E. Gley et Quinquaud. Persistance de l'action vaso-dilatatrice des albumoses sur le chien éthyroïdé. *Soc. Biol.*, 1924, t. II, p. 863.

(2) Krogh. Influence of thyroiden on standard metabolism. *Ugeske f. Laeger*, 1916, 52, 4.

Les *troubles trophiques* s'exercent dans de multiples sens : on a noté le développement plus rapide des dents, l'accroissement plus abondant des poils (cheveux, cils, sourcils), des ongles et des griffes. Sainton attribue à l'hyperthyroïdie la chute des poils, qu'on observe chez les basedowiens ainsi que la canitie. Il appuie cette hypothèse sur une constatation expérimentale, déjà faite par Zadowski : une poule noire devient progressivement blanche, en même temps d'ailleurs qu'irritable et cachectique, après l'ingestion prolongée d'extrait thyroïdien (1). Cette constatation est d'autant plus curieuse qu'elle s'oppose aux données obtenues par l'étude de l'insuffisance thyroïdienne, qui compte parmi ses symptômes le blanchiment des poils. Dans des expériences encore inédites, Sainton a vu une poule redevenir noire, après la suppression de l'extrait, en même temps que son caractère s'adoucissait progressivement et qu'elle reprenait du poids.

L'*appareil cardio-vasculaire* est également touché : l'injection de thyroïde produit une hypotension, qui ne s'accuse pas, bien au contraire ; si l'on prolonge l'opothérapie, la pression finit par remonter et même par dépasser la normale ; par contre, plus tardivement, l'hypotension peut à nouveau apparaître : elle relèverait cette fois d'une atteinte des fibres cardiaques. Le rythme est modifié ; la tachycardie est constante et parfois même peut s'accompagner d'arythmie (2). Expérimentalement, Demoor (3) a montré que le liquide de Locke thyroïdé détermine, sur le cœur isolé du lapin, une phase d'excitation, suivie d'une phase de fléchissement ; Hashimoto a vu que l'ingestion prolongée de thyroïde déterminait, chez le rat blanc, une hypertrophie du cœur et plus encore des lésions de myocardite (4).

Le *rythme respiratoire* est également troublé : l'animal présente de la polypnée, avec augmentation d'amplitude des mouvements du thorax, une inspiration brusque et une expiration prolongée (Ocaranza).

L'*appareil digestif* est peu touché : pour Badylkes (1925), les petites doses d'extrait ont une action variable sur la sécrétion gastrique chez l'homme ; le plus souvent, elles déterminent une diminution, mais dans 17,5 o/o des cas, elles occasionnent une augmentation de la sécrétion ; à doses fortes, capables de donner des symptômes d'intoxication, elles entraînent une diminution sensible de la sécrétion et, en particulier, un abaissement de l'acidité totale et de la quantité d'acide chlorhydrique libre.

Pour ce qui est de la sécrétion intestinale, Marbé (en 1911) a vu, chez un chien porteur de deux fistules de l'iléon, que l'administration de 0,20 de poudre de thyroïde de vache, de mouton ou de chien faisait passer la

(1) Sainton et Peynet. Dystrophies et dyschromies du système pileux sans goitre exophtalmique et hyperthyroïdie expérimentale. *Soc. Méd. Hôp.*, 19 mars 1926.

(2) Voir : Lucien, Parisot et Richard. *La thyroïde*, chez Doin, pp. 207-209

(3) Demoor. Action de la thyroïde de chien sur le cœur isolé du lapin neuf et du lapin sensibilisé vis-à-vis de la thyroïde de chien. *Soc. Belge de Biol.*, 1921, p. 235.

(4) Hashimoto. The heart in the experimental hyperthyroidism with special reference to ist histology. *Endocrin.* V, 1921, p. 579.

quantité recueillie de 0 cc. 9 par heure avant l'intervention de l'opothérapie à 2 centimètres cubes, et cette augmentation persistait quelques jours après la suppression de l'extrait. Nürenberg, en 1912, a constaté, chez un chien porteur de deux fistules, l'une intestinale et l'autre pancréatique, que l'iodothyréoglobuline augmentait la sécrétion des deux sucs, tandis que l'iode n'avait pas le même effet. Maranon a signalé l'hyperchlorhydrie et la diarrhée après l'ingestion d'extrait thyroïdien; mais Oliver pense que ce n'est pas plus l'extrait qui crée la diarrhée, que l'insuffisance qui est responsable de la constipation : la thyroïde fait sentir son action indirectement et ces troubles digestifs sont secondaires aux troubles de l'assimilation en général. Cependant d'autres auteurs ont expérimentalement montré la diminution du suc gastrique, sous l'influence de l'extrait (Charlotte Truesvell).

Les *fonctions du foie* sont perturbées elles aussi . l'uréogenèse serait stimulée ; par contre la teneur en glycogène serait abaissée. La production de bile est diminuée ; les sels biliaires sont beaucoup moins abondants ; la cholestérine est peu influencée (1).

Au niveau *des os*, on peut observer, pour des doses moyennes, une soudure précoce des cartilages de conjugaison (Parhon) ; l'on comprend qu'avec des doses plus fortes, on constate une diminution de la taille au lieu de l'exagération de la longueur, que l'on observe pour de faibles doses. La moelle osseuse, plus rouge que normalement, voit sa prolifération excitée.

Pour ce qui est du *sang*, les résultats obtenus sont différents selon les auteurs. Jean Lépine, injectant à la chèvre et au chien une grande quantité de suc thyroïdien de mouton, correspondant à l'extrait de 50 grammes de thyroïde, constata, outre les symptômes d'une véritable intoxication, tachycardie, dyspnée, diarrhée, élévation de température, perte de poids, après 24 heures une augmentation des hématies de 1.500.000 à 2.000.000, qui diminua le 3e jour ; l'ingestion a le même effet que l'injection. Avec l'iodothyrine, Blumenthal a observé une diminution des hématies suivie d'une augmentation. Plus récemment, en 1926, Zondek et Kœhler ont noté que, chez les sujets normaux, l'ingestion de 0,10 à 0,30 de thyroïdine était suivie, une demi-heure après, d'une augmentation du nombre des hématies variant d'un 1/2 à 2 millions; cette hyperglobulie serait plus fréquente et plus considérable en été qu'en hiver. Mais les résultats sont inconstants : chez certains sujets, on observe une diminution du nombre des hématies pouvant persister 10 à 12 jours. Cette stimulation des organes hématopoïétiques est surtout marquée chez les larves (2).

Les globules blancs sont aussi influencés par l'extrait thyroïdien. Jean Lépine, dans ses expériences, constatait une augmentation des mononu-

(1) Gustavo Leone. Azione dei preparati tiroïdei sulla funzione epatica. *Arch. Sc. Biol.*, 1923, p. 352.

(2) Jordan et Speidel. *Journ. Exp. Med.*, 1923, p. 529.

cléaires, et surtout des lymphocytes, dont le nombre passe chez la chèvre de 20 o/o à 35, puis 45 o/o, et chez le chien de 40 à 45 o/o, puis à 60 et même 74 o/o ; cette mononucléose dure plus longtemps que l'hyperglobulie. Elle a toute sa valeur, quand la thyroïde a été donnée par ingestion ; l'injection sous-cutanée, même faite aseptiquement, entraîne des processus locaux, qui troublent l'appréciation des résultats. Chez le lapin, Du Castel n'a pas obtenu de mononucléose durable, mais une leucopénie brusque et passagère. Blumenthal, donnant l'iodothyrine par ingestion, a signalé la leucopénie. Bertille a vu, chez l'homme et les animaux soumis à l'opothérapie thyroïdienne, une augmentation relative des mononucléaires. Falta, donnant la thyroïde au chien par ingestion, note la mononucléose dans le sang périphérique et, dans les capillaires du foie, une hyperleucocytose avec beaucoup de neutrophiles ; la formule est modifiée encore dans le sens éosinophilie pour les uns, neutrophilie pour les autres.

L'extrait thyroïdien retarde ou empêche la coagulation du sang de l'homme et du lapin (Emile-Weil et Boyé). Kottman a montré que l'opothérapie thyroïdienne en ingestion ou en injection, chez le chien et chez le lapin, donne un retard de la coagulation et un allongement du temps de saignement ; de même agit l'iodothyrine (Blumenthal) et on a noté une tendance hémorragique chez les animaux soumis à l'hyperthyroïdation (Marbé). En clinique d'ailleurs, on a cité des cas de ménorragies au cours de la maladie de Basedow, guéries par l'hématoéthyroïdine. Mais, à l'encontre, les syndromes hémorragiques ont pu être guéris parfois par l'extrait thyroïdien (Botaro, Mussio Fournier). La question est à reprendre en mettant à part les hémorragies génitales, sur lesquelles l'opothérapie peut agir par un mécanisme autre qu'une action coagulante ou anticoagulante.

L'ingestion de thyroïde aurait provoqué l'augmentation de la cholestérine (Parhon), du pouvoir alexigène (Mlle Fassin) ; par contre, elle diminuerait le pouvoir antitryptique. La conductibilité électrique est augmentée. La viscosité sanguine, accrue pour les uns, est constamment diminuée, d'après Hellwig et Neuschloss. La valeur globulaire et la résistance sont augmentées chez le lapin nourri de glande thyroïde, comme dans la maladie de Basedow (Oku).

L'*appareil oculaire* paraît fréquemment touché dans l'hyperthyroïdie expérimentale : la congestion des conjonctives, la dilatation des pupilles sont caractéristiques (Ocaranza). L'usage prolongé d'extrait thyroïdien pourrait même déterminer une diminution de l'acuité visuelle, voire une atrophie optique.

L'*appareil génital* n'est pas particulièrement influencé, au moins au point de vue fonctionnel ; on a signalé cependant que l'utérus est mal développé chez la femelle du rat blanc, soumise à l'ingestion de thyroïde, (Hering) et que les embryons provenant de femelles, qui ont reçu l'extrait pendant leur gestation, pouvaient présenter des troubles importants du développement. Chez la chatte gravide, l'ingestion de produit glandulaire a déterminé l'accouchement prématuré de fœtus en état de dénu-

trition et non viables. Il est curieux en effet que l'extrait thyroïdien puisse, par son excès, déterminer des troubles trophiques, alors que l'absence de sécrétion thyroïdienne a une action si importante sur le développement des tissus. Chez le cobaye jeune, le syndrome qui survient ressemble, par certains points, au scorbut et pourrait même être combattu par le jus de citron (Mouriquand) (1).

L'action sur le *système nerveux* est très importante, surtout celle sur le système nerveux végétatif. L'administration prolongée de thyroïde détermine classiquement non plus une hypertonie du vague, mais une hypertonie sympathique considérable. Elle agit encore, sans nul doute, sur les centres eux-mêmes. Levi et de Rothschild ont déduit son action sur l'écorce cérébrale de la constatation d'agitation, d'instabilité du caractère, d'irritabilité qu'ils ont couramment observées. Mais l'action s'exerce certainement en d'autres régions encore, puisqu'on observe du tremblement. D'ailleurs, l'injection d'extrait thyroïdien dans les ventricules latéraux du cerveau, chez le chien et le cochon d'Inde, détermine une agitation violente (2). On a même signalé l'heureuse influence de l'extrait sur le développement de l'intelligence et, à l'encontre, le poids moindre de la glande chez les fous.

Enfin, l'injection d'extrait agirait encore sur la *régulation thermique* ; cette action n'a pas la même importance chez les animaux à sang froid que chez les homœothermes : habituellement la température tombe après la thyroïdectomie, pour remonter rapidement. Chez les grenouilles adultes, la température n'est guère modifiée ; mais chez les têtards de crapauds, soumis à l'administration de thyroïde, la production de chaleur est notablement augmentée (Gayda).

L'action des extraits thyroïdiens est variable selon les individus, et aussi selon les doses, comme les troubles dus au déficit sont différents selon qu'il y a absence totale ou seulement partielle de la glande. Moussu, donnant de la thyroïde à de jeunes chats, avait noté qu'ils croissent rapidement, et qu'ils s'allongent plus vite que les témoins ; atteints de polyphagie, ils maigrissent cependant. Nous avons vu que des doses élevées étaient capables de produire des troubles inverses ; fait curieux encore, ces modifications par excès ne sont pas définitives, et on a pu observer la régression d'organes hypertrophiés chez de jeunes rats, après cessation de la nourriture thyroïdienne. Il est démontré, par ailleurs, que l'influence de la thyroïde ne peut se faire sentir que dans certaines conditions. Ainsi l'implantation de tissu thyroïdien, tentée à de multiples reprises chez des crétins, a échoué la plupart du temps et Bircher n'a observé, à la suite de cette opération, ni accroissement de la taille, ni

(1) Mouriquand, P. Michel et R. Sanyas. Extrait thyroïdien et lésions de carence expérimentales. *Soc. Biol.*, 1923, t. I.

(2) L. Stern, Batelli, J. Jauffret. Action produite par les extraits d'hypophyse, de thyroïde et de rate injectés dans les ventricules latéraux du cerveau. *Soc. Biol.* 1922, t. I, p. 753.

modifications de la peau, ni changement dans l'état des cartilages épiphysaires (1).

C'est dans les organismes très jeunes que l'influence de l'extrait thyroïdien se fait sentir au maximum. D'ailleurs, il est beaucoup mieux toléré chez le jeune chien, chez lequel on n'observe pas d'action pour une dose utile chez l'adulte (Mark) ; mais l'effet de la thyroïde est tout particulièrement marqué chez les larves.

Action sur la métamorphose. — L'administration de thyroïde accélère la métamorphose, en même temps qu'elle produit une diminution du CO^2 exhalé (50 au lieu de 70 o/o, chiffre normal) (2).

Les jeunes têtards, nourris avec de la glande thyroïde, présentent une régression rapide de la queue, dont les cellules sont atteintes d'une autolyse intense ; l'apparition des membres est rapide ; la muqueuse intestinale se renouvelle et l'épithélium primitif présente une dégénérescence pigmentaire avec vacuolisation des cellules. En outre, on observe encore, une surcharge graisseuse de la cellule hépatique, des mitochondries volumineuses, et, dans le rein, de gros corpuscules chromatophiles à l'intérieur des cellules des tubes (3). Le cerveau croît en même temps, mais parfois irrégulièrement, d'où des anomalies fréquentes (Cooksy). La métamorphose de la peau précéderait celle des autres tissus et ce serait là l'élément le plus sensible. Ce qu'excite en effet la thyroïde chez les têtards de grenouille, ce sont avant tout les organes de la vie aérienne : les pattes croissent en 4 à 5 jours; les cellules se développent à la vitesse des cellules du blastomère. Fait capital, il y a des zones excitées et des zones inertes, et c'est dans la métamorphose qu'on observe au maximum un véritable état « sensible local » pour ce catalyseur qu'est la thyroïde (Champy). Seulement, l'action de la thyroïde sur la métamorphose, pour indiscutable qu'elle soit, n'est pas si l'on peut dire une action « absolue » : elle ne se produit que dans certaines conditions.

La spécificité de son action est certaine : la métamorphose se produit rapidement chez l'axolotl qui, normalement, reste toujours à l'état larvaire, vraisemblablement à cause d'une hypothyroïdie héréditaire.

Par contre, la thyroïde n'arrive pas à produire la métamorphose de certains autres amphibiens (Swingle). Les raisons peuvent en être multiples : l'influence du milieu sanguin, du système nerveux, des relations endocriniennes est certainement en cause ; mais il n'en reste pas moins vrai que, cette expérience le prouve, l'action de la thyroïde ne peut se faire qu'autant qu'elle rencontre certaines conditions. D'ailleurs, les têtards de gre-

(1) E. Bircher. Sur l'implantation du tissu thyroïdien chez les crétins. *Deutsche Zeitschrif für Chirurgie*, 1908, t. XCVIII, p. 75-89.

(2) Abelin (I.). Gaswechsel und metamorphose von Amphibienlarven nach Verfütterung von Schilddrüse oder von jodhaligen substanzen. *Arch. f. d. ges. Physiol.* (Berl.), 1923, 198, p. 151-163.

(3) Dragoiu et Fauré-Frémiet. Divers aspects de la cellule hépatique chez les têtards de *Rana temporaria* nourris avec la thyroïde. *Soc. Biol.*, 1921, t. II, p. 434.

nouilles ne sont sensibles à l'action de la thyroïde qu'à partir d'un certain âge : il faut, sans doute, pour qu'ils soient aptes à en ressentir les effets, que leurs tissus soient suffisamment différenciés ; il faut encore que l'animal soit suffisamment nourri. Enfin, l'action de la thyroïde n'est manifeste qu'autant qu'elle intervient alors que la métamorphose n'est pas déjà commencée : sinon, on fournit un « catalyseur » déjà présent et qui n'agit plus du tout.

En outre, toutes les thyroïdes ne sont pas actives : si l'on transplante sur des larves de même espèce, ayant déjà parcouru une assez longue évolution larvaire, des thyroïdes de sujets différents, on peut se rendre compte du moment où apparaît l'activité thyroïdienne et du degré de cette activité. Des thyroïdes provenant de larves très jeunes ne déterminent, chez l'animal en expérience, aucune accélération du développement ; celles de larves, ayant développé déjà leurs membres postérieurs, occasionnent une légère accélération de la métamorphose ; celles de grenouilles tout récemment métamorphosées déclanchent une accélération considérable (1). Même la glande thyroïde de grenouilles adultes agit chez la larve. C'est donc qu'elle contient encore une substance, qui cependant chez l'adulte reste sans effet. Ainsi, ces expériences ont bien montré que la substance active de la thyroïde ne survient qu'à un moment donné du développement ; elle existe même chez des animaux, chez qui elle ne manifeste pas son action parce que d'autres facteurs s'y opposent, comme l'axolotl, ou parce que les possibilités de développement des tissus ont atteint leur degré maximum, comme la grenouille adulte.

Une autre preuve existe encore de l'activité thyroïdienne au moment de la métamorphose : à cette époque, chez la grenouille, la glande augmente de poids, les cellules deviennent hautes et cylindriques, la colloïde est rare : l'aspect du tissu thyroïdien rappelle celui qu'on lui connaît dans la maladie de Basedow. La métamorphose terminée, la thyroïde reprend son apparence habituelle. Il est difficile d'aller plus avant et de spécifier quel est le produit actif. Il semble que l'efficacité des diverses préparations thyroïdiennes ne soit pas proportionnelle à leur teneur en iode (Jensen) (2). C'est pourtant bien une hormone thyroïdienne, et non point une albumine iodée, qui agit : une iodothyrine contenant 0 mm. 003 d'iode cause la métamorphose en 13 jours, alors qu'une iodine, en quantité de 33 à 86 fois plus grande, ne cause aucune métamorphose (3). Mais la substance active de l'extrait thyroïdien n'a pu être isolée : Abelin (4) nourrit 4 rats blancs pendant une semaine avec une

(1) W. W. Swingle. Is the tadpole test for thyroïd valid? *Endocrinology*, 1924, p. 832. Voir aussi : *J. Exp. zool. Phila.*, 1923, 37 et *Am. J. Physiol.* (Balt.), 1924.

(2) Jensen. Recherche sur la provocation artificielle de la métamorphose chez les batraciens. *Soc. Biol.*, 15 fév. 1920, pp. 313 et 948.

(3) E. Uhlenhuth. The effect of iodine and iodothyrine on the larves of salamanders. *Endocrinology*, 1922, p. 102 (Bibliographie importante).

(4) Abelin. *Biochem. Ztschr.*, Berlin, 1923, 138, 169-175.

grande quantité d'une préparation thyroïdienne active, qui avait accéléré la métamorphose de larves de grenouille ; or cette substance ne put être découverte ni dans le sang, ni dans l'urine, ni dans les viscères (foie, rate, rein, cerveau) de ces animaux. Par ailleurs, un extrait thyroïdien, débarrassé d'albumine et même ne contenant aucune trace d'iodine, détermine une accélération du développement chez le têtard, mais nullement comparable avec la stimulation intense que déclanche l'absorption de glande fraîche ; l'efficacité des préparations thyroïdiennes est augmentée par la présence d'iodine, sans qu'on ait pu déterminer en quelle combinaison elle devait être pour posséder son effet maximum.

L'ingestion de thyroïde par le têtard ne provoque pas seulement l'accélération de la métamorphose, mais elle détermine encore la pycnose des thymocytes (Dustin) ; ce résultat traduit seulement l'interaction de la thyroïde et du thymus, sur laquelle nous reviendrons ultérieurement (1).

AUTRES ACTIONS DE L'EXTRAIT THYROIDIEN

L'action des extraits thyroïdiens s'étend encore dans d'autres domaines, et, sans qu'on puisse préjuger de la valeur exacte de ces faits et de leur portée, il est intéressant de constater que cet extrait a pu favoriser l'accroissement des bulbes de jacinthe (2) et accélérer la fermentation alcoolique (3).

CONCLUSIONS

Ainsi, comme les effets de l'ablation de la glande, ceux de l'administration des produits thyroïdiens sont indiscutables. Il n'en reste pas moins que ces résultats obtenus par l'expérimentation ne renseignent pas exactement sur la fonction précise des sécrétions de la glande. On ne peut en effet inférer, *a priori*, de l'action déterminée par un extrait glandulaire au rôle dans l'économie de l'organe, dont il provient. M. Gley a insisté sur ce point : rien ne prouve que les principes reconnus actifs dans l'extrait préexistent dans le tissu glandulaire et passent dans la circulation chez le vivant. Il est curieux, en effet, de constater que l'administration d'extrait entraîne une tachyphylaxie à l'égard d'une nouvelle dose ; pareille accoutumance ne peut exister dans l'organisme vis-à-vis des hormones, sans quoi leur action serait incompréhensible. Il est vrai que l'on peut remarquer que l'administration de l'extrait a lieu

(1) R. Courrier. Action sur le thymus de l'ingestion de glande thyroïde. *Soc. Biol.*, 1921, t. I, p. 226.

(2) Silvio Rebello. Action des glandes à sécrétion interne et de leurs extraits sur le développement des plantes. *C. R. Soc. Biol.*, 1924, t. II, pp. 1095-1097.

(3) Tornita. *Biochem. Ztsch.*, Berlin, 1922, 131, 174-177.

par une voie inhabituelle, et plus encore que cet extrait contient des albumines, qui normalement n'accompagnent pas la substance active quand elle quitte la glande. Gley et Quinquaud ont insisté encore, et c'est là un argument très fort, sur la nécessité d'employer, pour obtenir des effets avec les extraits glandulaires, des doses énormes, extra-physiologiques : pour cette raison, les extraits ne paraissent pas comparables aux produits de la glande.

Cet argument n'est pourtant pas suffisant pour séparer complètement les extraits préparés des hormones glandulaires : le sang arrive avec une telle abondance dans la glande thyroïde que la quantité d'hormones élaborées en 24 heures, grâce à cette intense circulation, doit être considérable ; par contre, l'extraction des substances thyroïdiennes ne recueille qu'une faible quantité des produits de la glande, car elle ne saisit qu'un moment du travail. En outre, le seul fait de prélever l'organe, de lui faire subir différentes manipulations, risque de modifier le produit : la pratique de l'hémothérapie nous a habitué à faire état de ces notions biologiques. Il y a plus encore : le fait d'avoir séparé la glande de l'organisme a pu priver les hormones de propriétés activantes et les notions de charge électrique, de radio-activité ne doivent pas être non plus perdues de vue, lorsqu'on fait des comparaisons de ce genre : l'extrait thyroïdien n'est plus, peut-être, qu'un amas de substances chimiques ayant perdu une partie au moins de leurs propriétés physiques : et cela expliquerait logiquement qu'il soit nécessaire d'employer une quantité d'extrait plus grande pour obtenir une action identique, ou même moins intense, et non exactement superposable à celle de la glande dans l'économie.

Cette hypothèse, qui mériterait sans doute une vérification, vaut surtout pour les autres glandes endocrines. Pour ce qui est de la thyroïde, les objections du professeur Gley ne sont guère valables, étant donnée la parfaite concordance entre les effets de l'ablation et ceux de l'administration des produits glandulaires. Sans doute, l'expérimentation n'a pu encore nous renseigner exactement sur l'action précise des produits élaborés par la glande. Leur étude, néanmoins, est déjà riche en enseignements : elle prouve indiscutablement l'existence dans la thyroïde de produits, sans doute multiples, dont l'action est spécifique. Elle renseigne, de façon approximative, sur la place qu'on doit assigner à cette glande en physiologie. La certitude ne viendra que le jour où les substances actives auront pu être isolées à l'état de pureté et caractérisées dans les veines ou dans les lymphatiques, issus de la glande. Alors seulement, le corps thyroïde aura satisfait aux conditions exigées par M. Gley pour qualifier une glande endocrine ; alors seulement, on connaîtra la nature et le rôle exact de l'hormone ou sans doute des hormones thyroïdiennes.

V

ACTION DE LA THYROIDE SUR LA MORPHOGENÈSE

La sécrétion thyroïdienne exerce une influence considérable sur le développement des organismes, qu'ils soient relativement simples ou hautement différenciés. Son action est d'autant plus évidente que l'individu est plus jeune, et que l'accroissement est plus actif. Elle a été bien mise en évidence par l'étude du développement des animaux inférieurs et l'action de la thyroïde sur la métamorphose des larves de têtards en est la preuve la plus caractéristique. C'est ainsi que Gudernatsch a montré, en 1912, que l'ingestion de thyroïde par le têtard entrave la croissance et hâte la métamorphose, tandis que celle du thymus a un effet inverse ; et Jensen en 1920, confirmant ces expériences, a établi que l'injection d'iodothyrine à l'axolotl provoque la métamorphose ; si l'état larvaire persiste normalement chez cet animal, c'est en raison d'une hypothyroïdie héréditaire ; chez *Amblystoma tigrinum*, animal proche de l'axolotl, mais qui se métamorphose toujours, la thyroïde présente l'aspect d'une glande active. La thyroïde a donc une influence non point seulement sur l'accroissement, mais encore sur la différenciation des organes. Pourtant, elle n'agit pas également sur tous les éléments et il semble qu'il y ait comme un choix des cellules ou des tissus, qui sont particulièrement sensibles à son action (1).

Chez les mammifères, l'effet de la thyroïde sur la croissance élémentaire est moins évident, à cause de l'intervention des hormones maternelles. Mais elle se manifeste cependant, lorsque la glande de la mère est précisément déficiente. La thyroïde fait donc partie de la série des glandes endocrines, qui préparent des *harmozones* (Gley) et son action sur la croissance est peut être la plus caractéristique de celles qu'elle exerce. L'absence ou l'insuffisance de thyroïde ralentit le développement intra-utérin, la croissance du jeune enfant ; à l'encontre, preuve biologique cruciale, les extraits thyroïdiens modifient ces troubles en sens inverse chez l'animal thyréoprive. De plus, la thyroïde n'agit pas seulement sur les tissus de soutien, sur le squelette, mais encore sur des organes beaucoup plus complexes, jusqu'aux glandes reproductrices. Pourtant, il est difficile de préciser exactement les effets de la sécrétion thyroïdienne elle-même et de faire la part du retentissement des troubles thyroïdiens sur les autres glandes endocrines, comme l'hypophyse et le thymus, dont les harmozones ont également une action considérable sur le développement.

(1) Champy. *La croissance (étude histologique)*, t. XI de ce traité, p. 388.

THYROIDE ET SQUELETTE

Un des faits les plus caractéristiques dans le développement de l'animal thyréoprive est le ralentissement marqué de l'accroissement des os. Il porte surtout sur les os longs et le trouble est d'autant plus intense que la déficience thyroïdienne est précoce. La longueur des os est dimi-

Fig. 5. — *Etat comparatif de deux tibias.*

Fig. 6. — *Etat comparatif de deux humérus.*
Troubles du développement du squelette.

nuée jusqu'à la proportion des 2/5 par rapport aux témoins. L'arrêt tient à l'absence ou au ralentissement de la prolifération du cartilage épiphysaire ; on observe, en effet, des lésions de ces cartilages, caractérisées par une hypoplasie cellulaire, une tuméfaction de la substance fondamentale qui se fendille, un gonflement vésiculaire des cavités cartilagineuses et souvent une atrophie cellulaire (fig. 5 et 6).

Les os ne sont pas cependant déformés ; les épiphyses même ont souvent un volume normal ; l'os continue à s'épaissir, parce que le processus d'ossification sous-périosté persiste ; il apparaît ainsi comme soufflé, avec des crêtes anormalement saillantes. Enfin, les points d'ossification

secondaire se montrent beaucoup plus tard, ce qui vient témoigner de la persistance du trouble au cours de l'existence.

Les os plats, le rachis, sont moins frappés ; quant aux os de la tête, ils ne paraissent guère participer à ces lésions squelettiques ; il existerait, cependant, constamment un retard de la soudure des fontanelles : aussi le crâne est-il toujours en apparence, du moins, très développé par rapport au reste du corps et l'hypothyroïdien, homme ou animal, a toujours une « grosse tête ». Ce ralentissement explique l'aspect général de l'animal jeune éthyroïdé ou de l'enfant hypothyroïdien : «aspect en boule », comme l'a dit Moussu, avec membres courts, si bien que l'être offre les dimensions d'un nain.

Chez l'individu adulte, l'insuffisance thyroïdienne manifeste son influence sur la genèse et l'accroissement de l'os par les perturbations qu'elle détermine au cours des fractures ; la consolidation en est toujours anormalement tardive (expériences de Hanau et Steinlein, de Bayon et Pizzolini) ; le cal se forme lentement, avec un grand retard. Bien plus, le tissu osseux présente une fragilité anormale, qui explique la plus grande fréquence des fractures chez les hypothyroïdiens. Les expériences d'Agresti ont permis à cet auteur d'interpréter les faits d'une manière un peu différente : le retard dans la consolidation ne se voit que chez le lapin adulte et au moins 80 jours après la thyroïdectomie ; et cela, parce qu'il y a constamment nécrose des extrémités des os fracturés. Par contre, on n'observe ces troubles ni chez le lapin jeune, ni chez l'adulte à qui l'on a récemment enlevé le corps thyroïde.

Il n'en reste pas moins vrai que certains auteurs ont noté des signes d'hyperfonctionnement thyroïdien au moment de la formation du cal (Goldner), et surtout que l'ingestion d'extrait thyroïdien est capable de pallier aux troubles squelettiques de l'insuffisance ; l'influence thérapeutique de ces extraits a la valeur d'une expérience, d'autant plus intéressante qu'elle ne prouve pas seulement la spécificité de l'action thyroïdienne ; mais elle montre encore que le pouvoir prolifératif des cartilages de conjugaison, chez l'hypothyroïdien, est seulement inhibé et non point supprimé, même à longue échéance (Abel et Hermann). On arrive chez les myxœdémateux de 30 à 35 ans, par l'usage de doses moyennes d'extrait, à déterminer une poussée de croissance importante. Moussu avait déjà vu d'ailleurs que de petites quantités d'extrait thyroïdien, administré à de jeunes chiens, les rendait plus hauts sur pattes, plus élancés que les témoins. Si de jeunes animaux sont bourrés d'extrait thyroïdien, les résultats deviennent tout différents, mais en apparence seulement : une diminution de la taille est consécutive à l'ossification trop précoce des cartilages de conjugaison (Bircher). Les effets sont, avant tout, conditionnés par les doses employées. Parhon et Mme Parhon (1) ont prouvé,

(1) Parhon et Mme Parhon. Recherches concernant l'influence du traitement thyroïdien et ovarien sur le développement et l'aspect du plumage chez les oiseaux. *C. R. Soc. de Biologie*, juillet 1923, t. II, p. 683.

dans une étude minutieuse, que les doses moyennes ont une action excitante sur la croissance, les doses fortes une influence ralentissante : chez les oiseaux, celles-ci déterminent un retard dans l'accroissement de l'être et dans la poussée des plumes. Certains auteurs insistent encore sur ce que les résultats expérimentaux dépendent de phénomènes plus complexes qu'il n'apparaît de prime abord : il faut compter avec les troubles du métabolisme du calcium, qui n'est peut-être pas sous la domination exclusive des parathyroïdes, voire avec la prolifération du tissu conjonctif.

THYROIDE ET MUSCLES

Les muscles eux-mêmes sont atrophiés dans l'organisme hypothyroïdien ; mais l'atrophie est souvent masquée par le développement de la graisse, par l'existence d'œdème qui réalise, comme dans les atrophies pathologiques, une « pseudo-hypertrophie » ; aussi la marche est-elle tardive et longtemps l'individu avance la tête penchée en avant. Expérimentalement, Kusakabe a mis en évidence, chez le lapin thyroïdectomisé, une dégénérescence des fibres musculaires, allant jusqu'à la nécrose ; il a noté, en même temps, la lenteur avec laquelle guérissait un muscle blessé chez ces animaux. Les muscles striés de la vie de relation ne seraient point seuls atteints et le myocarde lui-même pourrait présenter des lésions de dégénérescence après la thyroïdectomie. Ce serait peut-être là un cas particulier des malformations rencontrées chez l'hypothyroïdien congénital et l'on sait qu'Huchard incriminait autrefois, parmi les causes possibles de la sténose mitrale pure, un arrêt de développement d'origine hypothyroïdienne.

THYROIDE ET TÉGUMENTS

L'action de la thyroïde sur les échanges et sur la circulation permet de supposer l'existence de troubles trophiques des téguments et de leurs annexes, en cas d'hypothyroïdie ou mieux d'athyroïdie. La peau est épaissie, infiltrée et le tissu cellulaire est gonflé d'un liquide visqueux, qui donne à la face du myxœdémateux cet aspect bouffi si caractéristique. Cette substance apparaît sur une coupe avec un aspect mucoïde ; elle infiltre le tissu conjonctif en traînées ramifiées ou se présente sous l'aspect de grosses boules périglandulaires ; Wagner, étudiant le tissu conjonctif sous-cutané d'une chèvre éthyroïdée, a vérifié que cette substance avait un aspect fibrillaire ou réticulé, un peu comparable à celui de la fibrine ; mais sa nature exacte est inconnue. Dans certains cas, elle manque, et l'épaississement de la peau est dû alors à une hyperplasie du tissu conjonctif ou à un développement exagéré de la graisse. L'œdème thyroïdien ne se localise pas aux points déclives ; il existe autant à la face, aux paupières et aux joues, qu'aux épaules et aux

mains, qu'aux jambes et aux pieds. Elastique, il ne garde pas le godet, sans doute parce qu'il ne s'agit pas d'un liquide fluide, mais d'une masse visqueuse assez compacte. Certains ont voulu rapprocher du myxœdème le trophœdème de Meige, et ont préconisé le traitement de cette affection par l'extrait thyroïdien. C'est là un raisonnement purement empirique. Nous ne savons rien de la pathogénie des œdèmes de l'hypothyroïdisme et c'est pure hypothèse que celle-ci : la sécrétion thyroïdienne, hormone de protection (Schutzkolloide), empêche la précipitation, sous forme de mucine, de substances de déchet en suspension dans les liquides interstitiels.

Sur ce fond d'œdème chronique, et même en son absence, peuvent survenir des infiltrations passagères atteignant surtout la peau, œdèmes fugaces, paroxystiques coïncidant souvent, chez la femme, avec les règles ; ces boursoufflures peuvent aussi atteindre les muqueuses. De telles

Fig. 7. — *Altération du système pileux et des téguments chez un lapin 3 mois 17 jours après l'opération* (Noter aussi l'hébétude et le gros ventre de l'animal).

manifestations paraissent liées à la torpeur circulatoire, à l'atonie des parois vasculaires, aux modifications possibles de ces parois, qui favorisent le passage des liquides (œdème angio-neurotique des auteurs classiques). Ces perturbations, dans le système circulatoire, sont responsables aussi, sans doute, de la lenteur de la cicatrisation des plaies chez le cobaye éthyroïdé (1) ; ce fait expérimental se superpose à l'heureuse action, parfois constatée, de l'extrait thyroïdien sur certains ulcères atones.

Des auteurs japonais ont observé d'ailleurs des faits analogues sur le muscle blessé de cobayes : chez le thyréoprive, la nécrose est intense, la

(1) Parhon et Savini. Cicatrisation des plaies chez le cobaye éthyroïdé. *Bull. Soc. Neurol. de Jassy*, 1919, 1, 4-5.

cicatrisation très lente ; la guérison est accélérée, au contraire, si le sujet en expérience reçoit de l'extrait thyroïdien (Kusakabe).

D'ailleurs, les troubles vaso-moteurs qui les conditionnent peuvent déterminer encore des engelures, le phénomène du doigt mort, la pâleur et surtout la cyanose de la peau. Cette cyanose des extrémités, des mains, des pieds, des chevilles et parfois de toute la jambe, d'une teinte lie de vin, peut s'accompagner parfois de petits foyers de nécrose partielle (œdème cyanotique symétrique des jeunes filles lymphatiques de Thibierge). Suivant les cas, la peau est violacée et humide, ou au contraire pâle, sèche, squameuse, ichtyosique (1). Il existe souvent de la kératose pilaire. Les glandes annexes sont atrophiées et les sécrétions sébacées et sudorales fréquemment diminuées. L'insuffisance sécrétoire de la glande thyroïde déterminerait, pour certains auteurs, des troubles encore plus marqués du tégument : la sclérodermie a été rattachée à une carence en sécrétion thyroïdienne, parce que, dans certains cas, elle s'accompagne d'atrophie de la glande et de dégénérescence des follicules (Bolton).

Ongles et poils sont atteints également ; les ongles deviennent cassants, striés de cannelures minces et criblés de taches blanches ; ils poussent mal, se réparent incomplètement. Le poil devient rude, sec, cassant ; il tombe : d'abord cette chute parcellaire donne lieu à des clairières dégarnies, mais bientôt ne persistent plus que de rares touffes espacées (fig. 7). Moussu, Haushalter et Jeandelize ont vu constamment la tombée des poils chez le chat et le chien, de la laine chez le mouton ; chez l'homme aussi, la chute des poils est un des signes primordiaux de l'insuffisance thyroïdienne ; chute des cheveux, de la barbe, des sourcils, dans leur portion externe surtout, plus tardivement des poils du pubis et des aisselles. Lorsqu'ils ne tombent pas, les cheveux blanchissent. La cause de ces modifications de la nutrition du poil résiderait, pour Léopold Lévi et H. de Rothschild, dans l'existence de troubles vaso-moteurs et d'œdèmes sous-cutanés ; Gauthier incrimine plutôt la carence en substances iodées et arsenicales, dans le métabolisme desquelles la thyroïde joue un rôle si important.

L'ingestion de thyroïde (Parhon et Mme Parhon) possède une action inverse et détermine chez le poulet une abondante poussée des griffes et des écailles des pattes.

THYROIDE ET DENTITION

L'apparition et la croissance des dents sont considérablement entravées dans l'organisme thyréoprive. Celles-ci naissent tardivement, sont mal plantées, petites ; comme Hertoghe l'a montré, elles se carient très vite ;

(1) Weill et Mouriquand. Ichtyose et corps thyroïde. *Presse Médicale*, 17 février 1909, p. 121.

les dents de lait persistent et ne sont jamais remplacées par la deuxième dentition.

Lorsque le déficit thyroïdien apparaît chez l'adulte, une gingivite expulsive déchausse rapidement les dents ; par contre, le traitement thyroïdien a vite raison de ces troubles. L'ingestion d'extrait a même le curieux effet de faire disparaître précocement les dents de lait, qui sont remplacées par les dents définitives (Peter Franz, d'Alize).

THYROIDE ET CROISSANCE GÉNÉRALE (1)

Carrel a montré que tous les tissus bénéficient de l'action excitante de la thyroïde : la croissance des greffons est bien plus rapide, si l'on ajoute au milieu un peu d'extrait de thyroïde, qui favorise le développement des fibroblastes. L'extrait agit même sur les végétaux et rend plus rapide la poussée des bulbes de jacinthe. Les faits observés par Walter ont une importance biologique plus haute encore, car ils prouvent l'action générale de l'extrait glandulaire sur le trophisme des tissus, et non l'orientation précise en plus ou en moins. La thyroïde semblerait avoir avant tout une action régulatrice : ainsi la régénération nerveuse est ralentie chez l'animal après thyroïdectomie et ramenée à la normale par l'administration d'extrait de glande ; mais la dégénération est ralentie aussi lorsqu'on donne de la thyroïde à l'individu.

Korentchewsky, qui a étudié l'évolution des greffes de sarcome chez des chiens thyroïdectomisés, conclut que l'absence de thyroïde augmente la croissance des tumeurs, comme le fait d'ailleurs la castration, mais davantage qu'elle ; à l'encontre, l'alimentation thyroïdienne, surtout à dose faible, retarde l'accroissement de ces néoformations. Ces conclusions, en apparence inverses des données précédemment établies, sont d'ailleurs atténuées par cette autre constatation que la thyroïdectomie peut déterminer la régression de certaines tumeurs. Pourtant, on en vient à se demander si, dans ce cas encore, la thyroïde n'aurait pas une action régulatrice heureuse, gênant précisément la multiplication d'éléments anormaux, greffés dans l'organisme. A ce propos, il convient de rappeler les recherches de Champy et Gley qui montrèrent expérimentalement, sur des larves de grenouille, l'action très particulière de la thyroïde : elle n'agit pas d'une façon générale sur tous les éléments, mais provoque la croissance dans des zones sensibles bien définies, qui peuvent même s'accroître aux dépens des autres ; elle détermine ainsi une *croissance différentielle*. A l'encontre, d'autres substances nécessaires à l'édification des tissus, la thyroïde joue un rôle de répartiteur et modifie les conditions de partage des matériaux entre les diverses zones de l'organisme.

(1) E. Lesné et Léon Binet. *La croissance, étude physiologique*, t. XI de ce traité, p. 402.

THYROIDE ET ORGANES GÉNITAUX

La morphogenèse des glandes sexuelles est considérablement troublée dans l'hypothyroïdisme. La puberté peut tarder ou même ne jamais se produire. Chez le mâle, les testicules restent très petits, souvent même ectopiques; chez la femelle, l'ovaire présente une atrophie folliculaire, parfois après hypertrophie transitoire. Ces modifications s'observent surtout chez l'individu opéré jeune; car, si l'on enlève la thyroïde à un lapin adulte, les organes génitaux sont peu ou pas troublés (Parhon et Goldstein). Lorsque l'insuffisance thyroïdienne apparaît de bonne heure, les caractères sexuels secondaires sont nuls ou à peine ébauchés; les garçons, fréquemment cryptorchides, ont un pénis petit. L'instinct sexuel ne s'éveille pas; le larynx ne s'accroît pas; les poils manquent sur le visage et sur le corps. Chez la fille, le bassin ne s'élargit pas; les mamelles ne se développent pas; le pubis reste glabre, la vulve infantile et parfois la menstruation n'apparaît pas. L'ingestion d'extrait thyroïdien peut atténuer tous ces symptômes et même déterminer la descente des testicules. De même encore, après thyroïdectomie, la mamelle s'atrophie chez la femme et au contraire peut s'hypertrophier chez le mâle.

C'est qu'en effet la thyroïde ne se borne pas à agir sur la croissance des organes génitaux; la déficience de l'hormone thyroïdienne peut, en raison d'une prédisposition habituellement acquise, retentir principalement sur la structure de la glande sexuelle, en déterminer l'atrophie, ce qui entraîne des perturbations des caractères sexuels secondaires et la stérilité. Le cas est bien connu en clinique sous le nom d'*infantilisme régressif* de Gandy.

Ainsi, la thyroïde joue dans le développement, comme dans le maintien de la structure physiologique de tous les tissus, qu'ils soient peu ou très différenciés, un rôle primordial, et, si toute la morphogenèse ne lui est pas dévolue, l'hormone qu'elle sécrète est indispensable à la réalisation de l'équilibre morphologique.

INFLUENCE DE LA THYROIDE SUR LA GROSSESSE

On ne peut guère séparer de l'influence sur la morphogenèse le retentissement de la glande thyroïde sur la grossesse.

Tout d'abord, la fécondation n'est possible que s'il subsiste un minimum de thyroïde; par contre, il semble que les animaux simplement hypothyroïdiens, et les femmes comme les femelles des animaux, soient plus prolifiques que les autres. Au point de vue expérimental pourtant, la fécondation est encore possible quelques jours après l'ablation de la glande thyroïde; car ce n'est sans doute qu'au bout d'un certain temps que survient l'atrésie des follicules de de Graaf.

L'aptitude à la fécondation est cependant nettement diminuée chez les

lapines femelles, dont le corps thyroïde a été soumis à plusieurs séances d'irradiation (Coulaud).

L'influence de la thyroïde sur la grossesse n'est pas plus discutable. Si la fécondation s'opère, la carence thyroïdienne partielle peut empêcher la nidation de l'œuf (Vignes et Cornil). De plus, chez des animaux hypothyroïdiens, l'administration de la glande empêche l'avortement.

Une des preuves les plus frappantes du rôle important que joue la glande thyroïde au cours de la grossesse est l'hypertrophie constante qu'elle subit pendant son évolution. Cette hypertrophie, signalée dès l'antiquité par Démocrite, a été étudiée en France par Natalis Guillot en 1860 ; elle existe 45 fois sur 50 femmes, d'après Freund (1882) ; dans 58,97 o/o des cas chez les primipares et 51,75 o/o chez les multipares, d'après Lange qui observait à Konigsberg, ville où le goitre est inconnu. Elle apparaît vers le 4e mois chez la multipare, un peu plus tard chez la primipare, au 5e ou 6e mois (Lange). Cette hypertrophie est souvent difficile à apprécier en raison de l'engraissement que détermine la gravidité ; elle atteint son maximum à la fin de la grossesse. Elle est parfois considérable et la circonférence du cou peut s'accroître de 4 à 6 centimètres (Tarnier, Kocher, Lawson-Tait). Elle diminue dès le 3e jour après l'accouchement ; mais une fois sur deux, elle subit une légère augmentation passagère au 7e jour (Freund). Elle s'accompagne d'une augmentation notable du métabolisme basal ; celui-ci, d'après C. H. Davis (1926), est accru de 2,4 o/o dans le cas de grossesse avec thyroïde normale et de 22 o/o, quand la thyroïde est hypertrophiée ; il s'abaisse après la délivrance à — 1,3 o/o dans la première éventualité et à + 3,4 o/o dans la seconde. Enfin, certaines malades présentent une élévation du métabolisme basal atteignant 32,2 o/o et restant après l'accouchement à + 8,9 o/o : alors apparaissent, de 4 à 14 mois après, des symptômes de goitre toxique.

Le mécanisme de cette hypertrophie est d'ailleurs mal élucidé. Elle serait le témoin d'un hyperfonctionnement glandulaire, nécessité par les plus grands besoins de la mère, augmentés de ceux du fœtus, et pallierait ainsi à l'inactivité sécrétoire de la thyroïde fœtale. Pour d'autres, elle serait déclenchée par des substances élaborées par les tissus de la femme enceinte : J. Parisot a déterminé une hypertrophie thyroïdienne chez les lapines vierges en leur injectant un extrait placentaire. Quelle que soit la cause de cette hypertrophie, elle traduit un état d'hyperfonctionnement, dont existent des preuves histologiques : hypertrophie et hyperplasie cellulaires, allant jusqu'à réaliser une image d'adénome ; abondance des granulations fuchsinophiles, fluidité de la colloïde. Pourtant, cette opinion n'est pas partagée par tous les auteurs : von Beild prétend qu'on n'observe aucun signe d'hyperplasie cellulaire, que les épithéliums sont bas, que la colloïde est dense, et qu'au cours de la grossesse, il y a accumulation de colloïde et non point hypersécrétion thyroïdienne.

De toutes façons, le rôle de la glande thyroïde apparaît très impor-

tant dans la physiologie de la femme enceinte (1). La glande joue un rôle morphogénétique non point seulement vis-à-vis de l'organisme maternel, mais encore dans le développement de l'œuf et dans celui de l'embryon ; il n'est pas douteux que les hormones thyroïdiennes de la mère passent dans l'organisme fœtal, ainsi qu'en témoignent et la rareté des myxœdémateux de naissance et encore la chétivité des produits des myxœdémateuses.

Au moment de l'accouchement, la glande thyroïde subit une poussée hypertrophique nouvelle, qui s'atténue rapidement dès le 3e jour, mais reprendra au début de la lactation, pour s'accentuer encore pendant les premiers mois que dure celle-ci. Le mécanisme intime n'en est guère élucidé et partant la valeur physiologique. Il semble néanmoins qu'il faille distinguer deux choses : d'abord des hypertrophies purement congestives, hypertrophies d'effort, surtout importantes dans les accouchements difficiles au cours des dystocies. Cette hypertrophie congestive, tout indépendante qu'elle soit de la sécrétion endocrinienne, n'en joue pas moins un rôle physiologique important : pour Liebermeister, Guyon, Bérard, elle réalise un tampon, qui évite les coups de bélier dans la pression carotidienne, partant dans la circulation encéphalique. A un autre point de vue, la thyroïde aurait une action favorisante sur la marche de l'accouchement. Chez la femelle pleine, la thyroïdectomie allonge la durée du travail, en diminuant l'intensité des contractions utérines. La glande agit aussi sur l'involution utérine et la nécessité d'une grande quantité d'hormone, tant pour ramener l'utérus à son volume normal que pour favoriser la montée laiteuse, expliquerait aussi l'hypertrophie momentanée de la thyroïde.

Pour certains auteurs, l'importance de la thyroïde au cours de la grossesse serait plus grande encore. D'après Lange, l'albuminurie serait plus fréquente chez les femmes n'ayant pas de grosse thyroïde que chez les autres, et l'on a été jusqu'à incriminer l'insuffisance thyroïdienne dans la pathogénie de l'éclampsie puerpérale. La thyroïde interviendrait par un double mécanisme (Lucien, Parisot et Richard) : la diminution de la diurèse et le trouble du métabolisme azoté. Expérimentalement, Massini, Jeandelize en particulier ont montré la fréquence des accidents éclamptiques, lorsqu'on a enlevé la thyroïde à des femelles pleines (13 fois sur 15 pour Massini). Cependant, il a semblé à d'autres expérimentateurs que ces accidents ne survenaient pas lorsqu'on garde intactes les parathyroïdes. Les preuves histologiques de Pottet et de Kervilly, qui décelèrent des altérations de la glande thyroïde chez les femmes mortes en état d'éclampsie, n'ont pas une valeur absolue.

La lactation aussi paraît en rapport avec la thyroïde. Si l'on enlève la thyroïde à une femelle en gestation, la montée laiteuse peut ne pas se produire après l'accouchement (Moussu et Lanz). Si la thyroïdectomie

(1) Henri Vignes et Elisabeth Bach. *Physiologie de la femme enceinte*, t. XI de ce traité, p. 240.

est pratiquée alors que l'allaitement est déjà commencé, il n'est pas rare que survienne une diminution du lait, parfois même une disparition complète. Pourtant, d'autres auteurs ont incriminé davantage les parathyroïdes que la thyroïde elle-même (Jeandelize). On a dit aussi que le lait était plus abondant dans le cas d'hyperthyroïdisme et que l'ingestion de thyroïde augmente la sécrétion lactée chez les vaches laitières (Hertoghe) et aussi chez les femmes mauvaises nourrices.

Le rapport entre la lactation et la thyroïde semble prouvé encore par la survenue de syndromes thyréoprives après des allaitements trop prolongés (Lévi et de Rothschild) ; de même, on a signalé des cas de myxœdème après l'extirpation de mamelles hypertrophiques et on a vu, dans ce cas, l'accumulation de colloïde à l'intérieur de la glande thyroïde (Parhon et Goldstein).

En tout cas, que la sécrétion thyroïdienne agisse ou non sur la production du lait, il n'est pas discutable qu'elle passe dans le lait : l'absence de myxœdème chez les enfants nourris au sein, l'amélioration survenue chez un nourrisson goitreux par l'administration à la nourrice, goitreuse elle aussi, de préparations thyroïdiennes (Cadet de Gassicourt), l'apparition d'un syndrome d'hyperthyroïdisme chez un nourrisson élevé au sein par une mère goitreuse, soumise à l'ingestion de thyroïdine, en sont des arguments suffisamment probants.

Les produits de la conception sont d'autres témoins du rôle morphogénétique de la glande thyroïde. De même que les enfants d'une myxœdémateuse sont chétifs, de même les petits d'une lapine, dont on a irradié la région cervicale, sont moins nombreux et plus petits ; la thyroïde des rejetons est pauvre en colloïde et adénomateuse, en même temps que leurs surrénales sont atrophiques (Coulaud).

Expérimentalement, Ukita (1) a bien montré l'importance de la glande thyroïde de la mère sur le développement du produit de la conception, en même temps que la valeur de la thyroïde de l'embryon. Chez 6 lapines grosses, il enlève la thyroïde du 7e au 10e jour après la conception : la durée de la grossesse est presque doublée ; les jeunes sont faibles et petits à la naissance ; les centres d'ossification sont retardés dans leur développement ; mais la thyroïde est hypertrophiée, par suite vraisemblablement d'une action compensatrice (Halsted) ; car la thyroïde fœtale doit fonctionner dès le milieu de la gestation.

On observe, d'ailleurs, des troubles semblables chez d'autres espèces animales : chez la poule thyroïdectomisée, les œufs deviennent rares (15 ou 20, au lieu de 110 à 120), à coquille mince, parfois absente ; par contre, ils sont plus allongés et plus volumineux. Après accouplement avec des coqs thyroïdectomisés, on observe des lésions qui atteignent les annexes ovulaires plus que le germe lui-même, mais qui sont responsables d'anomalies de développement du produit ; l'on en vient ainsi

(1) Ukita. *Acta Scol. Med. Univ. Imp. Kioto*, 1919, 3, p 287.

à se demander si une carence thyroïdienne de la mère n'expliquerait pas certaines anomalies congénitales de l'enfant.

Les chevreaux, nés de chèvres éthyroïdées, sont, en effet, souvent hypoplasiques ; ils meurent fréquemment en bas âge ; il en est de même d'ailleurs lorsque leur nourrice est hypothyroïdienne (Spolverini).

Dans l'ensemble, le déficit thyroïdien de la mère entraîne des troubles du développement de l'embryon, une diminution de la vitalité, qui se traduit par cela que les petits d'une même portée n'arrivent pas tous à terme, ou qu'ils meurent en bas âge (80 o/o) ou qu'ils présentent un retard du développement, portant surtout sur le squelette et donnant aux petits un aspect rachitique. Lorsque l'insuffisance thyroïdienne maternelle n'est pas complète, les petits peuvent ne présenter aucun trouble, soit que la thyroïde restante ait subi une hypertrophie compensatrice, soit que la thyroïde fœtale, dès qu'elle a été en état de fonctionner, ait pallié au déficit ; alors la thyroïde du jeune ne ressemble pas histologiquement à celle d'un chevreau nouveau-né, mais elle rappelle celle d'un adulte. On a signalé, enfin, que les petits de mère hypothyroïdienne présentent aussi parfois des troubles glandulaires ; il existerait aussi une hérédité dysthyroïdienne (Lucien et Parisot).

Preuves nouvelles, bien que d'une moindre valeur, du retentissement de la grossesse sur la thyroïde, des modifications peuvent survenir au cours d'états dysthyroïdiens chez la femme enceinte. Les symptômes de la maladie de Basedow sont parfois améliorés par la grossesse et jadis Charcot conseillait la gestation, comme ayant une influence heureuse sur l'évolution du goitre exophtalmique : la sécrétion excessive trouverait à s'employer grâce aux besoins accrus de l'organisme. Cependant Bar et Vignes ne partagent pas cet avis ; fréquemment la grossesse n'a aucune influence et parfois même aggrave les accidents : vomissements, palpitations, œdème aigu du poumon. Elle peut même réveiller les symptômes d'une maladie de Basedow améliorés par une intervention antérieure. Des goitres simples peuvent devenir toxiques, ou, comme on dit parfois, se basedowifier au cours de la gestation (Goetsch).

Une observation de Abt mérite d'être rappelée à ce propos : une femme eut quatorze grossesses en 16 ans ; à chacune, la glande thyroïde augmentait de volume ; à la 13e, survint une attaque d'éclampsie sans albuminurie ; au cours de la 14e vers le 6e mois apparurent des palpitations, de la tachycardie, des crises de dyspnée, une légère exophtalmie et des accès de tétanie : un syndrome de Basedow s'était constitué.

Il en est de même pour les signes d'hypothyroïdie, qui sont parfois améliorés au cours de la grossesse, ce qui montre bien que, si la gravidité nécessite une plus grande consommation d'hormone thyroïdienne, elle détermine une excitation du tissu glandulaire, qui entraîne une sécrétion plus abondante. On conçoit, par suite, la complexité des faits d'observation : suivant la réponse que donnera la glande, une sécrétion, antérieurement trop active, pourra être soit utilisée entièrement par les besoins accrus, soit exagérée encore par l'excitation nouvelle ; une sécrétion primitive-

ment insuffisante pourra devenir passagèrement capable de jouer complètement son rôle, grâce à l'augmentation temporaire de sa formation. L'amélioration, quand elle a lieu, disparaît après l'accouchement ou le sevrage ; et parfois même l'hypothyroïdie en sort aggravée : les grossesses nombreuses ont un effet désastreux sur son évolution. D'autres fois, la gestation ne modifie en rien le tableau du myxœdème, à moins qu'elle ne détermine le déclenchement de l'éclampsie ou de certains œdèmes sans albumine, qu'on a attribués à l'insuffisance thyroïdienne (Dunbar, Hooper), parce qu'ils disparaissent par l'administration de corps thyroïde : la diurèse s'accompagne alors d'une abondante excrétion d'urée.

En résumé, il est un fait incontestable, c'est que la thyroïde a une profonde action sur l'évolution de la grossesse. Cependant, pour bien des points de détails, les faits dépassent la portée de nos conclusions : cela probablement parce que les diverses variétés d'hormones thyroïdiennes possèdent des actions divergentes, mais spécifiques, sur les multiples éléments de la gravidité. Il n'est pas jusqu'au sexe, en effet, qu'on ait voulu mettre sous la domination de la glande thyroïde : un grand nombre d'auteurs ont insisté sur ce que l'hyper- ou l'hypo-thyroïdie, ou de façon plus générale les viciations de la sécrétion glandulaire, favorisaient considérablement la prédominance des mâles.

VI

ACTION DE LA THYROIDE SUR LE MÉTABOLISME

La diminution des échanges fondamentaux est un des phénomènes essentiels de l'insuffisance thyroïdienne : la preuve la plus certaine en est la diminution de la consommation d'oxygène, après thyroïdectomie, et, à l'opposé, l'exagération de ces échanges, après l'administration d'extrait thyroïdien. Une telle modification n'a d'ailleurs pas de spécificité absolue. La même diminution de la consommation d'oxygène, avec augmentation du quotient respiratoire, survient après l'administration chronique de morphine ; et une preuve que la nature des phénomènes est identique réside, peut-être, dans l'augmentation de la sensibilité à la morphine, après absorption de substance thyroïdienne, et dans la diminution de cette sensibilité après thyroïdectomie (Hildebrand) (1).

Tous les phénomènes de la nutrition paraissent sous la dépendance de la glande ; le métabolisme de l'azote, celui des hydrates de carbone, celui des graisses, comme aussi bien celui de l'eau ou des sels minéraux sont influencés par l'hormone thyroïdienne.

(1) Hildebrand. *Arch. of exper. Path. und Pharmak.*, Leipzig., 1922, p. 68.

Sous une apparence grossière, les modifications du processus désintégratif des cellules se manifestent par la perte de poids, qui survient dans les états d'hyperthyroïdisme ou après l'absorption d'extrait thyroïdien, et cela quand bien même l'alimentation est suffisante ; l'engraissement paradoxal, parfois observé, est en réalité la conséquence d'une alimentation excessive. Dans des expériences restées inédites, l'un de nous a reconnu, avec Godlevski, que l'amaigrissement des lapins soumis au traitement thyroïdien dépendait à la fois de la dose d'extrait donnée et de la quantité de nourriture absorbée ; ainsi avec 60 grammes de son et 450 grammes de choux, alimentation avec laquelle les témoins engraissent, l'administration par la bouche de 0,10 d'extrait thyroïdien détermine un amaigrissement de 14 grammes par jour. Si, continuant la même dose de thyroïde, on met à la disposition du lapin 80 grammes de son et 650 gr. de choux, l'amaigrissement ne se produit plus ; il reprend et peut atteindre 30 grammes par jour si, continuant la même suralimentation, on porte le taux journalier de thyroïde à 0,15 (Garnier et Godlevski).

D'autres phénomènes plus précis témoignent dans le même sens : telle l'analyse de l'intensité des échanges gazeux respiratoires, qui croissent toujours sous l'influence de la thyroïde, particulièrement lorsque l'extrait thyroïdien est administré à des insuffisants glandulaires.

Meakins et Davies ont même chiffré l'augmentation de ces échanges et montré, avec la thyroxine, que le taux s'en élève de 2 0 0 pour 0,033 milligrammes de thyroxine ingérée.

VALEUR DU MÉTABOLISME BASAL

Le métabolisme basal est, à l'heure actuelle, le test qui permet au mieux d'apprécier la diminution ou l'augmentation des échanges. Il est constamment abaissé chez l'animal éthyroïdé, comme l'ont montré de nombreux auteurs [Achard et Binet (1), Labbé et Stévenin en France]. Gley a mesuré qu'en moyenne il était diminué de 23 0 0 chez certains animaux (2). Par contre, il augmente lorsqu'on soumet l'animal à l'action de l'extrait thyroïdien ; cette modification des échanges ne s'apprécie, en général, que quelques jours après l'intervention ou la mise en route de la thérapeutique ; il semble donc qu'il lui faille un certain laps de temps pour s'établir.

Chez le lapin (Labbé et Stévenin), la thyroïdectomie détermine en même temps une diminution des échanges et une augmentation du poids. Chez un lapin témoin, l'oxygène consommé par kilo-heure était de 1,28 litre ; le CO^2 éliminé, de 0,684 litre. Chez le lapin thyroïdectomisé, l'oxygène était de 0,887 litre, et le CO^2 de 0,560 litre.

(1) Achard et Binet. Les échanges respiratoires et le métabolisme basal dans les syndromes thyroïdiens. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1922, p. 217.

(2) Gley. Echanges respiratoires des Gambas normaux et éthyroïdés. *Société de Biologie*, 1924, t. I, p. 467.

Soumet-on l'animal à l'ingestion de thyroïde, le taux de l'oxygène remonte à 1,283 litre, égal donc à celui du témoin ; la double preuve cruciale est donc faite.

La constante des résultats obtenus explique que la mesure du métabolisme basal soit devenue, en clinique humaine, le moyen usuel d'apprécier l'activité thyroïdienne.

Sans doute, on peut se demander s'il n'y a pas là une erreur biologique et la thyroïde n'est peut-être pas seule responsable de la modification des échanges. En étudiant d'autres glandes endocrines, on s'aperçoit qu'expérimentalement la castration entraîne une chute importante du métabolisme ; mais il serait aussi trop simpliste de voir là l'action du seul testicule et non point une conséquence de l'interaction glandulaire ; la preuve en est que la thyroïdectomie préventive empêche la chute ultérieure du métabolisme ; et Maranon a montré qu'après l'ingestion de thyroïde les échanges augmentaient avec plus d'intensité chez le castré que chez le témoin. La chute du métabolisme après ablation du lobe antérieur de l'hypophyse doit être interprétée d'une façon identique ; par contre, les surrénales possèdent sans doute une action directe. Marine a prouvé que l'injection d'adrénaline augmente le métabolisme, aussi bien chez l'animal thyréoprive que chez le témoin. Demaria Massey (1) a montré que l'extirpation des surrénales, chez le rat blanc, est suivie d'une diminution du métabolisme basal, atteignant habituellement 5 à 20 o/o et ne persistant pas au delà du 15e ou 20e jour, tandis que celle de la thyroïde donne une chute de 25 à 29 o/o. De son côté, Argentina Artundo (2) a signalé l'inconstance des résultats chez le rat blanc surrénalectomisé. Aussi pour Aub, les échanges seraient-ils régis par un double mécanisme : la thyroïde en serait l'agent régulateur constant, agissant par une action lente et continue ; la surrénale n'interviendrait que par surcroît, comme l'agent de secours, responsable seulement d'augmentations transitoires et paroxystiques ; quant aux parathyroïdes, elles interviennent peut-être aussi, mais d'une façon opposée à la thyroïde. Labbé et Stévenin pensent qu'il y a, entre ces deux glandes voisines, un antagonisme fonctionnel dans la régulation de l'équilibre de la nutrition.

En somme, la critique adressée au métabolisme basal ne paraît pas fondée ; les modifications durables qui l'atteignent ne dépendent que de perturbations de la thyroïde ; elles doivent être interprétées, en clinique, comme un témoin des troubles fonctionnels de cette glande.

THYROIDE ET MÉTABOLISME DE L'AZOTE

L'ingestion de corps thyroïde et l'hyperthyroïdisme accroissent les échanges azotés et en même temps la désintégration des molécules d'albumine. A l'encontre, l'insuffisance thyroïdienne et la thyroïdectomie réduisent le métabolisme de l'azote.

(1) Demaria Massey. Modifications des échanges respiratoires après ablation des thyroïdes ou des surrénales chez le rat. *C. R. de la Société de Biologie*, 1927, t. II, p. 405

(2) Argentina Artundo. Le métabolisme basal des rats privés de surrénales. *C. R. de la Société de Biologie*, 1927, t. II, p. 408.

La réduction des échanges azotés est constante après thyroïdectomie, et chez un chien éthyroïdé la désintégration des albuminoïdes atteint seulement la moitié ou le tiers des chiffres normaux (Falta et Rudinger). Ce n'est qu'à la période de cachexie terminale que survient une désintégration excessive des albumines, alors sans intérêt physiologique. La réduction des échanges azotés détermine une diminution de l'azote urinaire ; l'urée et l'azote total sont tous deux notablement abaissés ; mais le rapport de l'urée à l'azote total reste normal ; par contre, l'ammoniaque serait parfois augmenté. L'excrétion de la créatine est diminuée, mais elle augmente si l'animal thyréoprive ingère des extraits thyroïdiens (Schenk) (1).

Expérimentalement, le rôle de la thyroïde sur le métabolisme de l'azote a été nettement mis en évidence : Mansfeld, réalisant de différentes manières des états susceptibles d'augmenter dans l'organisme la désintégration des albuminoïdes, vit que, chez les animaux éthyroïdés, l'exagération de la protéolyse était fort peu accentuée en comparaison des animaux témoins. Schenk, plus récemment, aboutit à des conclusions identiques. Cela expliquerait, d'ailleurs, cette autre constatation de Marinesco et Parhon, à propos de la survie considérable des animaux éthyroïdés et inanitiés par rapport aux témoins.

A l'opposé, l'ingestion de substance thyroïdienne augmente considérablement le métabolisme de l'azote ; elle détermine une désassimilation des molécules albuminoïdes, albumines ingérées, ou albumines tissulaires, quand les ingesta sont insuffisants : chez un chien uniquement alimenté par une solution de sucre, l'extrait thyroïdien fit augmenter nettement l'excrétion azotée (Alice Rhode). Voilà donc la cause de la cachexie par hyperthyroïdisme, qui cependant peut être retardée par une alimentation riche en graisses ou en hydrates de carbone (Eppinger, Magnus Lévy).

THYROIDE ET MÉTABOLISME DES GRAISSES

Fait constant encore, le poids augmente chez le lapin thyroïdectomisé. Hertoghe a constaté l'accroissement anormal du tissu adipeux chez un taureau privé de thyroïde. Dans l'hypothyroïdie, en effet, la prolifération des cellules adipeuses est augmentée. L'accumulation des graisses dépend d'un double phénomène : la consommation en est réduite par la diminution des oxydations, et le pouvoir lipasique du sérum est abaissé. Expérience inverse, l'ingestion de thyroïde détermine des phénomènes diamétralement opposés. D'ailleurs, expérimentalement, le parenchyme glandulaire est capable de dédoubler énergiquement les graisses et particulièrement la monobutyrine (2). Cette activité est surtout manifeste chez les carnivores.

En somme, c'est la torpeur des échanges et les troubles du pouvoir lypolytique du sang qui, dans l'insuffisance thyroïdienne, expliquent cette accumulation des graisses. Mais deux facteurs peuvent venir modifier ces troubles eux-mêmes : la perte de l'appétit et la mauvaise utilisation des substances ingérées. A l'encontre, la pénurie de sucre peut contrebalancer cette action d'épargne des graisses, et il peut exister un amaigrissement thyréoprive, qui n'a de paradoxal que l'apparence, et qui a déjà été vu chez les herbivores par Biedl et par Moussu. Cette cachexie cède d'ailleurs

(1) Schenk. *Archiv. f. exper. Path. u. Pharmak.*, Leipzig, 1922, 95, 45, 63.

(2) Youchtchenko. Sur la lipase et les oxydases du corps thyroïde. *Arch. scienc. biol. de Saint-Pétersbourg*, 1910, XV, 3-4.

remarquablement à l'opothérapie ; elle ne s'observe que dans les grandes insuffisances ; le fait certain, c'est que les petites insuffisances s'accompagnent constamment d'engraissement. Le même fait paradoxal peut être constaté dans l'hyperthyroïdisme : l'engraissement s'observe chez un animal à qui l'on donne de petites doses de thyroïde, sans doute à cause de l'exagération de l'appétit que produit ce traitement ; des doses plus fortes déterminent toujours un amaigrissement, d'autant plus marqué que la quantité d'extrait est plus considérable : pourtant les doses très élevées n'agissent guère davantage que les moyennes.

THYROIDE ET MÉTABOLISME DES HYDRATES DE CARBONE

La thyroïde intervient dans le métabolisme des hydrates de carbone, puisqu'elle tient sous sa dépendance les phénomènes de combustion de l'organisme. En augmentant les échanges, elle favorise la consommation du sucre. Mais ici les phénomènes ne paraissent pas s'opposer comme dans les cas précédents. Il y a longtemps que Gley a constaté une glycosurie expérimentale, survenant après l'ingestion de thyroïde comme après la thyroïdectomie. C'est que les phénomènes sont, dans ce cas, très complexes ; car la thyroïde intervient de multiples façons dans le métabolisme des hydrates de carbone. De plus, il semble bien que son action ne reste pas isolée, mais s'associe synergiquement avec celle d'autres glandes endocrines, ou bien se trouve en antagoniste avec elle.

Dans l'ensemble, la secrétion thyroïdienne en excès, à condition que son action soit prolongée, produit la glycosurie ; l'insuffisance thyroïdienne, au contraire, n'aboutit au même résultat que passagèrement, et seulement par l'effet des multiples troubles qu'elle déclenche dans le mécanisme de l'absorption et dans l'activité des combustions.

Les preuves de l'intervention du corps thyroïde à diverses étapes du métabolisme des sucres sont multiples. La thyroïde possède une action empêchante sur la glycolyse tissulaire, démontrée indirectement par les effets de la thyroïdectomie, qui favorise la consommation du sucre dans l'organisme, et directement par les expériences de J. H. King. Cet auteur a observé en effet que, si à un mélange de tissu musculaire et de pancréas en quantité connue, on ajoute 4 grammes de dextrose, après 5 heures et demie d'étuve 1,559 de sucre est détruit, tandis que, si on additionne le même mélange de 1,40 de tissu thyroïdien, la quantité de dextrose qui disparaît dans le même temps est moitié moindre, soit seulement 0,75. De plus, l'ablation de la thyroïde, chez un chien pancréatectomisé, arrête la glycosurie (Lorand). Dans des expériences inverses, Eppinger, Falta et Rudinger d'une part, Grey et de Sautelle de l'autre ont montré que l'injection d'adrénaline ne détermine pas de glycosurie chez les chiens thyroïdectomisés et Ducheneau a signalé combien était intense l'hypoglycémie, lorsqu'on injecte de l'insuline à un chien éthyroïdé. La thyroïde intervient encore au niveau du foie ; elle exagère la transformation du glycogène en glucose : par l'administration de corps thyroïde, on peut faire disparaître tout le glycogène du foie chez un animal, quand bien même son alimentation serait riche en hydrates de carbone, tandis que le glycogène musculaire varie peu (Marie Parhon).

Ainsi dans l'hyperthyroïdie, la formation excessive de glycose au niveau du foie, jointe à la diminution de la glycolyse tissulaire devrait aboutir à l'hyperglycémie et à la glycosurie. Mais la suractivité des muscles, qui se manifeste entre autres phénomènes par le tremblement, soustrait constamment tout ou presque tout le sucre en excès : si bien que dans le sang des basedowiens par exemple, avec toutes les réserves que comporte le choix de tels sujets, l'augmentation de la teneur en glycose

est peu marquée (Sainton, Schulmann et J. Bezançon). En tout cas, l'activité des échanges hydro-carbonés est indéniable ; elle a pu être mesurée (Koppmann) en comparant la glycémie artérielle et veineuse ; elle est proportionnelle à l'activité thyroïdienne.

Dans l'hypothyroïdie, la glycolyse tissulaire est accrue et la formation du glycose dans le foie diminuée ; mais en outre la moitié du glycogène hépatique a disparu chez l'animal éthyroïdé (M. Parhon). La glycémie devrait donc être notablement diminuée ; mais la baisse de l'activité musculaire contribue à réduire la consommation du sucre et empêche l'hypoglycémie. La glycosurie est très difficile à produire chez l'animal éthyroïdé (Maranon). On peut pourtant la provoquer lorsque l'apport du sucre alimentaire est suffisant. Quand la glycosurie survient chez les myxœdémateux, elle cède d'ailleurs au traitement thyroïdien (Garnier et Lebret). Il se peut aussi qu'elle s'explique par des troubles de l'élimination rénale et son existence ne serait alors pas plus curieuse que celle de l'albuminurie. Le mécanisme des troubles glyco-régulateurs est donc au fond très difficile à élucider. Tanemura et Watanah ont observé, chez les lapins normaux ou goitreux, une hyperglycémie temporaire après la thyroïdectomie. Garnier et Schulmann ont vu la glycosurie adrénalinique augmenter considérablement quand, à l'extrait surrénal ou à l'adrénaline, on associe l'extrait thyroïdien. Labbé et Vitry, frappés de la coexistence du diabète et de la maladie de Basedow, ont montré que l'ingestion de corps thyroïde ne modifiait pas sensiblement la quantité de glycose que peut fixer le lapin. A l'encontre de ce fait, l'ablation de la glande diminue cette quantité et en conséquence augmente la glycosurie. Ces résultats, en apparence contradictoires, s'expliquent d'ailleurs, en partie au moins, par les constatations de Mme Parhon : la teneur moindre en glycogène du foie, l'absence de glycosurie chez l'animal éthyroïdé, après ingestion *per os* d'une quantité de sucre qui détermine de la glycosurie chez un témoin, tient seulement à la lenteur de l'absorption du sucre par l'intestin, si bien qu'une grande partie de la quantité ingérée est perdue pour l'organisme. La preuve en est que Labbé et Vitry ont montré qu'après injection intraveineuse de glucose, la glycémie augmentait chez le lapin éthyroïdé. En somme, il semblerait que l'insuffisance thyroïdienne détermine directement des troubles dans la fixation et l'emploi des sucres ; mais les résultats de cette action directe sont considérablement modifiés par de multiples facteurs, qui agissent différemment sur le métabolisme des sucres, mais sont aussi sous la dépendance de l'insuffisance thyroïdienne.

Chez l'homme, Carnot et Rathery ont remarqué une réaction d'hyperplasie thyroïdienne histologique au cours du diabète, sans que pour cela apparaissent des signes cliniques d'hyperthyroïdie. Ce dernier fait rend d'autant plus intéressante la constatation des modifications de la thyroïde et mérite qu'on tente de l'expliquer.

Si imprécis qu'ils nous apparaissent, les troubles de la glyco-régulation sont constants, lorsque la thyroïde ne fonctionne plus normalement. Holm et Bornstein (1) ont montré, chez le lapin éthyroïdé, que deux substances dont le mécanisme d'action est différent, la pilocarpine et l'adrénaline, ne déterminent ni l'une ni l'autre d'hyperglycémie, contrairement à ce qui survient chez un témoin.

Mais préciser davantage l'action exacte des hormones thyroïdiennes dans le métabolisme des sucres paraît au moins prématuré.

(1) Holm et Bornstein. *Biochem. Ztschr.*, 1923, p. 532.

THYROIDE ET MÉTABOLISME DE L'EAU

Pour n'avoir pas, sur l'excrétion de l'eau, l'influence que possèdent d'autres glandes à sécrétion interne ou quelques centres nerveux, la thyroïde intervient partiellement au moins dans la régulation de son transit. Un fait est certain : dans l'insuffisance thyroïdienne, la quantité d'eau éliminée est moins abondante et il y a rétention dans les tissus.

L'analyse du sang, du foie, du rein, des muscles, du cerveau, chez 3 moutons normaux et 3 moutons thyroïdectomisés depuis 6 mois a montré à Mme Parhon que les tissus contiennent plus d eau chez ceux-ci que chez les témoins. Par ailleurs, dans un syndrome d'insuffisance la diurèse augmente par l'administration d'extrait (Charrin) ; l'extrait thyroïdien opérerait donc comme un véritable diurétique « extra-rénal » (Eppinger), en agissant sur la distribution des liquides dans le système lacunaire (Coronadi). Quelquefois à cette diurèse s'ajoute une glycosurie avec hyperglycémie, surtout si le sujet absorbe une grande quantité d'hydrates de carbone. En somme, l'ingestion de glande, surtout chez un thyréoprive, produirait un véritable syndrome de diabète; mais le mécanisme d'action de la thyroïde dans le métabolisme de l'eau est loin d'être complètement élucidé.

THYROIDE ET MÉTABOLISME DES SELS

L'excrétion des substances salines est également influencée par les produits thyroïdiens : comme l'a montré Eppinger, il existe des troubles dans l'élimination de nombreux corps, du chlorure de calcium, moins abondant, du phosphore surtout, plus abondant dans les urines et les fèces de l'animal thyroïdectomisé ; en même temps, les urines sont moins riches en urée et en chlorures (Jeandelize). Uchida, dosant le calcium du sang, des os, du cerveau, des reins, trouve que, chez les animaux nourris de corps thyroïde, la chaux augmente dans le sang et diminue dans les organes ; les résultats sont inverses après thyroïdectomie.

En somme, l'action du corps thyroïde sur le métabolisme de l'eau et des sels est indubitable. L'hyperthyroïdie ou l'absorption de corps thyroïde provoque la diurèse et une élimination plus abondante de l'urée, de l'acide urique, des chlorures, du calcium ; plus encore, les auteurs japonais ont montré que l'excrétion de substances injectées sous la peau était également accélérée (phénolsulfonephtaléine, iodure de potassium). A l'encontre, chez l'animal thyroïdectomisé, les résultats sont inverses, sauf bien entendu dans les tout premiers jours après l'intervention, où ils sont variables.

THYROIDE ET PHÉNOMÈNES D'OXYDATION

La glande thyroïde jouit de propriétés primordiales dans les phénomènes de combustion et, par suite, dans le métabolisme général et, plus encore, dans toutes les réactions biologiques : en effet, son parenchyme contient en abondance, semble-t-il, des ferments oxydants, dont le rôle, encore que mal connu, paraît être capital dans le mécanisme intime de la vie.

Le suc thyroïdien est riche en catalase, et la glande thyroïde des herbivores est plus active que celle des carnivores. L'ébullition détruit complètement la catalase, tandis que la dessiccation à basse température n'annihile pas son activité.

Les cellules de la glande renferment encore une peroxydase, plus abondante cette fois chez les carnivores (Youchtchenko).

La thyroïdectomie abaisse la teneur du sang en catalase dans des proportions d'ailleurs modérées ; l'ingestion de corps thyroïde amène, chez les animaux thyroïdectomisés, une élévation considérable de la quantité de la catalase contenue dans le sérum, élévation transitoire, car bientôt celle-ci s'abaisse jusqu'à un taux inférieur à celui du début.

THYROIDE ET RÉGULATION THERMIQUE

Sans doute à cause de son importance dans la régularisation des échanges, la thyroïde tient sous sa dépendance, au moins partiellement, la régulation thermique : ainsi peuvent s'expliquer les troubles que l'on observe presque constamment dans l'insuffisance thyroïdienne.

Expérimentalement Jeandelize a mis en évidence, chez un agneau thyroïdectomisé, une chute de température progressive, atteignant jusqu'à 3°, et chez le lapin jeune une hypothermie de 4° ou 5° ; il a montré encore que la température remonte après ingestion d'extrait thyroïdien. D'ailleurs, même chez un individu normal, le traitement thyroïdien est capable d'élever la température (Charrin) ; c'est qu'en effet l'administration de thyroïde augmente la chaleur produite par unité de poids. A l'opposé, un phénomène constant qu'accusent les malades atteints d'insuffisance thyroïdienne, la sensation de froid, doit reconnaître des causes multiples, non pas seulement les troubles du métabolisme, mais encore la diminution de l'activité musculaire, peut-être même une action sur les centres nerveux : Lœvi et Wesselko ont vu que la piqûre des centres thermiques provoquait chez le lapin thyréoprive, contrairement à la règle, une baisse primitive de la température.

Sans doute, il n'y a pas seulement, chez l'insuffisant thyroïdien, modification centrale de l'équilibre thermique, mais encore mauvaise adaptation aux changements de la température extérieure, qui s'explique par la torpeur musculaire et peut-être davantage par l'état de la peau. Il faut vraisemblablement rapporter à ce phénomène primitif la facilité des infections, surtout celle de la peau et des muqueuses, les myalgies, les névralgies, les dermatoses causées par le froid chez de tels sujets.

VII

ACTION DE LA THYROIDE SUR LE SYSTÈME NERVEUX

La clinique, comme l'expérimentation, met en évidence les rapports intimes qui unissent les glandes endocrines, et en particulier la thyroïde, avec le système nerveux. Non seulement, et nous le verrons plus loin, le système nerveux influence la sécrétion thyroïdienne, comme il le fait pour les autres sécrétions internes et externes, mais les hormones thy-

roïdiennes exercent des effets certains sur l'appareil nerveux. S'il est facile d'arriver à cette notion générale, il est beaucoup plus délicat de préciser le sens exact de cette action, d'établir la filiation des phénomènes, et de localiser avec certitude la région de l'appareil nerveux, sur laquelle s'exerce cette influence. Les manifestations, auxquelles donne lieu l'intervention du système nerveux, sont souvent trop complexes pour que l'on puisse spécifier, d'après leur simple examen, la part qui revient à tel ou tel de ses éléments. De plus, il est vraisemblable que l'action de la glande n'est pas uniquement dirigée sur une seule partie du système, mais qu'au contraire, elle provoque des effets multiples, qui s'accumulent ou se contrarient, dans des proportions variables.

Aussi l'étude des relations de la glande thyroïde et du système nerveux, bien qu'elle ait été entreprise par de nombreux auteurs, n'aboutit-elle pas encore à beaucoup de résultats précis.

Action sur l'axe cérébro-spinal. — La glande thyroïde a une action sur l'axe cérébro-spinal ; on constate, en effet, un déficit intellectuel global, aussi bien chez le myxœdémateux complet que chez l'animal jeune thyréoprive, et l'on peut dire que les troubles de l'idéation, de la mémoire, de l'affectivité, de l'instinct même, mesurent les degrés de la carence thyroïdienne.

Tendance au sommeil, lenteur des réactions psychiques, obnubilation, tels sont les signes nerveux dominant dans l'insuffisance thyroïdienne. On a signalé aussi chez l'animal la surdité et des troubles visuels, alors qu'au contraire l'odorat ne paraît pas atteint. Chez l'enfant athyroïdien, on a observé parfois la surdi-mutité. Il est possible que de tels symptômes correspondent à des lésions des centres cérébraux, encore que celles-ci n'aient point paru évidentes. Dans les cas où, en clinique humaine, ces lésions sont manifestes, on peut se demander jusqu'à quel point, l'absence de la thyroïde n'était pas une lésion congénitale du même ordre que le trouble nerveux, et non pas la cause de la lésion cérébrale. Enfin, l'insuffisance thyroïdienne expérimentale peut, nous l'avons vu, déterminer une véritable paraplégie du train postérieur, dont la pathogénie est encore à élucider.

De nombreux auteurs ont signalé d'heureux effets obtenus par l'administration d'extraits thyroïdiens, chez des épileptiques et chez des enfants atteints de troubles cérébraux : l'opothérapie s'accompagnait d'un éveil de l'intelligence ; même dans certains états démentiels, elle aurait donné de bons résultats. Parhon, seul ou avec Alice Stocker, a publié à diverses reprises (1) nombre de cas où existaient des altérations de la glande au cours d'états démentiels, entre autres une surcharge lipoïdique des cellules dans la démence sénile.

Il faut se borner à constater ces faits, sans leur vouloir trouver d'interprétations prématurées ; il est possible que les troubles de l'assimila-

(1) Parhon, *Bul. et Mémoires Soc. Neurol., Psychiatrie de Jassy*, 1919-1920-1921.

tion, la carence en phosphore soient la cause des signes nerveux ; il faut noter, dans l'ensemble, que l'insuffisance thyroïdienne s'accompagne d'une sorte d'apathie du système nerveux, aussi bien dans le domaine intellectuel que dans le domaine moteur, et qu'à l'encontre, l'hyperthyroïdie entraîne un état d'excitation cérébrale, excitation motrice localisée en particulier dans le domaine extra-pyramidal, qui tient sans doute sous sa dépendance la production du tremblement. Peut-être encore, la paraplégie si spéciale, observée dans la maladie de Basedow, ce dérobement des jambes connu sous le nom de signe de Buzzard-Charcot, est-elle la conséquence d'une viciation de la sécrétion.

M. Ozorio de Almeida a cherché à éclaircir le problème des relations entre la thyroïde et le système nerveux par une méthode originale, basée sur la détermination des échanges respiratoires du tissu nerveux, faite *in vitro* ; il a vu ainsi que l'extrait thyroïdien augmentait l'intensité de ces échanges, d'où l'on peut conclure qu'il accroît l'excitabilité des éléments nerveux, puisque celle-ci varie parallèlement à leur métabolisme (1). Ces résultats sont parfaitement conformes à l'ensemble de nos connaissances sur l'action de la thyroïde.

Action sur le système nerveux végétatif. — Les connexions de la glande thyroïde sont plus intimes encore avec le système végétatif, sympathique et système autonome, qu'avec l'axe cérébro-spinal. Cette glande, dont la sécrétion est commandée en partie par le système sympathique, en partie par le pneumo-gastrique, possède une action certaine sur l'appareil végétatif. Elle peut être considérée comme un organe intercalé au milieu des éléments du système nerveux, comme un relais entre le centre émettant des excitations et les organes auxquels elles sont destinées ; sous l'influence d'une impulsion nerveuse, elle élabore des hormones, qui elles-mêmes ont une destination nerveuse et qui joueront le rôle de multiplicateur des excitations. Elle agit ainsi vis-à-vis du sympathique, et peut-être aussi vis-à-vis des éléments du système autonome, si l'on admet, avec Garrelon et Santenoise, que sous l'influence d'une excitation venue du pneumogastrique elle fabrique des substances, qui sensibilisent l'organisme aux poisons. Pourtant, la thyroïde n'a pas avec le système sympathique les affinités embryologiques, anatomo-histologiques et physiologiques que possède une autre glande endocrine, la surrénale ; même ses rapports avec ce système sont difficiles à prouver à l'état physiologique ; par contre, l'étude des troubles glandulaires montre leur retentissement sur le système sympathique et surtout les modifications qu'ils impriment à son fonctionnement et à son tonus (2). Ainsi, dans la maladie de Basedow, la tachycardie, l'éréthisme cardiaque, les

(1) Ozorio de Almeida. Contribution à l'étude des relations entre l'intensité du métabolisme et la capacité fonctionnelle du système nerveux. Action de la thyroïde, de la strychnine et coefficient de température du métabolisme nerveux. *Journ. de Phys. et de Pathol. gén.* octobre 1925, p. 737.

(2) Perrin et Hanns, *XVII^e Congrès Français de Médecine*, Bordeaux 1923.

troubles vaso-moteurs, ceux de la sécrétion sudorale, l'exophtalmie sont des témoins du dérèglement sympathique. L'intensité de ces phénomènes est si grande qu'on a pu soutenir une théorie sympathique de la maladie de Basedow, d'autant plus qu'on a vu des interventions sur le sympathique faire régresser cette affection. Cette théorie est complètement abandonnée aujourd'hui; la preuve de la filiation des troubles réside tant dans leur chronologie que dans la possibilité de les reproduire par l'injection d'extrait thyroïdien; car l'observation des faits a montré que, si l'extériorisation d'une sécrétion surabondante d'hormone thyroïdienne se fait le plus souvent grâce à des phénomènes dépendant du sympathique, elle a lieu aussi, dans certains cas, par des symptômes révélant la participation du pneumo-gastrique.

D'autres processus sont témoins des rapports qui unissent le sympathique avec l'appareil thyroïdien. Ainsi, le choc colloïdoclasique paraît déclanché par un trouble sympathique, lui-même subordonné à une dysthyroïdie. Ainsi, encore l'émotion fournit une illustration typique de cette relation intime ; les manifestations, par lesquelles elle se traduit, sont identiques aux symptômes de l'hyperthyroïdie : rougeur, tachycardie, sudation, tremblement. Les auteurs américains ont même montré que, si l'on donne à un hypothyroïdien des extraits glandulaires, son aptitude émotive s'accroît. L'émotivité des basedowiens est un fait de notation banale ; l'on connaît aussi, et nous le rappelons sans entrer dans la discussion minutieuse des faits, l'apparition subite d'un goitre, brutalement apparue avec son cortège de signes fonctionnels, à la suite d'une émotion brusque.

Le sympathique n'est pas influencé seulement par la thyroïde, il l'est aussi par la surrénale : l'excitation et la dépression du système sympathique dépendraient de l'excès ou de la déficience des hormones de ces deux glandes. Aussi a-t-on pu soutenir que dans la maladie de Basedow beaucoup de symptômes étaient dus à l'excès de l'adrénaline en circulation dans le sang. Voilà un premier point qui laisse entrevoir la complexité du problème; l'étude du mécanisme intime va le montrer mieux encore.

Si les faits conduisent à admettre l'action de la thyroïde sur le système végétatif, il reste à préciser sur quoi et comment agit la glande. Les hormones glandulaires interviennent-elles en excitant le sympathique ou en inhibant le système para-sympathique ? Agissent-elles par imprégnation directe des éléments nerveux, par sensibilisation à l'action de l'adrénaline, ou leur mode d'action est-il régi par des coordinations nerveuses et endocriniennes qui nous échappent ? L'Ecole Américaine, avec Cannon, admet que la sécrétion thyroïdienne, par une action lente et continue, sensibilise le système végétatif, et que les crises ne sont déclanchées que par le brusque passage d'une quantité exagérée de l'hormone surrénalienne : c'est pour cette raison que l'injection d'adrénaline détermine des réactions caractéristiques et qu'on a pu, par suite, en faire un *test* capable de révéler l'hyperthyroïdie. Pourtant, beaucoup d'auteurs se sont élevés contre cette conception, et contre la nécessité de l'association de

la thyroïde et de la surrénale pour régler le sympathique ; ainsi Etienne et Richard ont observé des cas de maladie de Basedow, qui se sont brutalement révélées à la suite d'une émotion violente chez des addisonniens typiques (1). Nous verrons plus loin, à propos des interactions glandulaires, que les relations entre ces deux glandes sont loin d'être élucidées.

Deux méthodes permettent jusqu'à un certain point de préciser les rapports de la thyroïde avec le système végétatif : ce sont l'action des extraits thyroïdiens et celle de la suppression de la glande thyroïde.

a. — **Influence de l'extrait thyroïdien.** — L'expérimentation a montré que l'extrait thyroïdien sensibilise les parois vasculaires à l'action hypertensive de l'adrénaline et qu'il a également une action sur le muscle dilatateur de la pupille, innervé par le sympathique. Il détermine, lorsqu'il est donné en quantité excessive, de l'exophtalmie, une ouverture exagérée de la fente palpébrale, une rétraction de la paupière supérieure, tous signes qui paraissent nécessiter l'intervention du sympathique. Le même extrait produit aussi, d'après Maranon, une hypersalivation, une hyperchlorhydrie et même, à dose toxique, de la diarrhée et des vomissements ; des quantités élevées exagèrent le péristaltisme intestinal chez le lapin. L'extrait thyroïdien augmente encore la sudation, la température cutanée, la sécrétion mammaire, la contraction de l'utérus gravide ; il excite les muscles arrecteurs de poils (Pende). Ainsi l'extrait thyroïdien aurait une action générale *excito-motrice*, plutôt qu'un effet localisé sur un appareil déterminé.

Cependant d'autres faits conduiraient à admettre que l'action des hormones thyroïdiennes est dirigée dans un seul sens : ainsi, par exemple, l'iodothyrine détermine un ralentissement du pouls avec chute de la tension artérielle, et de Cyon croyait que ce produit avait une action puissante sur les terminaisons du pneumogastrique cardiaque et sur les nerfs dépresseurs en général. Or, on a pu montrer depuis, en expérimentant en particulier chez le chat, animal très sensible, que l'abaissement de la tension dépendait d'une action directe sur les centres nerveux du cœur ; elle ne varie pas en effet après l'atropine. Quant au ralentissement du pouls, il serait produit par une action sur les centres bulbaires pneumogastriques, car il manque après section ou atropinisation. De même encore, les vaisseaux énervés, soumis à une circulation artificielle d'un liquide contenant de l'extrait thyroïdien, présentent une vaso-constriction locale ; au contraire, l'injection intravasculaire détermine une dilatation, parce qu'alors l'action sur les nerfs est plus forte que celle qui se produit directement sur les tissus des vaisseaux. L'injection intravasculaire de thyroïde entraîne des mouvements rythmiques sur les vaisseaux isolés (Siccardi) ; l'injection intracardiaque détermine une augmentation de la fréquence et de l'intensité des contractions. Il faut

(1) G. Etienne et G. Richard. Glandes et émotions de bombardement. *Soc. Méd. Nancy*, 24 novembre 1918.

donc, dans l'appréciation des phénomènes, faire la part de l'action directe et celle de l'intervention du système nerveux. Il faut compter encore avec la question de doses : il semble que de petites doses excitent et que de fortes doses inhibent les terminaisons du pneumo-gastrique. Il est donc très difficile de déceler d'une façon précise à quoi répondent la tachycardie et l'hypotension, phénomènes si banalement observés. L'action du sympathique, du système autonome, des nerfs propres du cœur peut être à la fois en jeu. On obtient d'ailleurs la tachycardie par l'injection d'albumines iodées : l'action de l'extrait thyroïdien n'est donc pas spécifique. Si l'on cherche à préciser quelle est la substance qui agit parmi les produits thyroïdiens, on voit que la thyroxine, comme les lipoïdes, détermine la tachycardie : on en vient donc à se demander si un symptôme, pourtant si courant dans les dysthyroïdies ou après l'injection d'extrait glandulaire, a bien une spécificité propre, ou au contraire s'il n'est qu'une réaction banale.

Les effets de l'hormone thyroïdienne s'exercent autant dans le domaine du sympathique que dans celui du système autonome. D'ailleurs, Asher et ses élèves ont observé un accroissement de l'excitabilité du pneumo-gastrique chez certains sujets, à la suite de l'ingestion ou de l'injection d'extrait thyroïdien, et expérimentalement même constatation a été faite. On est donc fondé à conclure avec Oswald que les produits thyroïdiens augmentent l'excitabilité des systèmes végétatifs, sympathique et parasympathique, tout au moins pour les petites doses, car les doses élevées paraissent avoir une action contraire (Pende).

b. — **Influence de la carence thyroïdienne.** — Si, à l'inverse, on étudie le retentissement sur le système végétatif de la carence thyroïdienne, on voit que la thyroïdectomie détermine des signes d'hypotonie sympathique, baisse de la tension artérielle, microsphygmie, diminution de la sensibilité à l'adrénaline, énophtalmie, et des signes d'hypoexcitabilité du système autonome : diminution de la sécrétion sudorale, diminution des sécrétions gastro-intestinales, chute de l'excitabilité électrique du pneumo-gastrique ; en outre, la pilocarpine a perdu une partie de son action sur la salivation ; elle ne détermine plus qu'un myosis peu intense et l'atropine une mydriase peu marquée ; en somme, la privation de produits thyroïdiens s'accompagne d'une hypoexcitabilité diffuse du système sympathique et para-sympathique.

Il semble donc, qu'expérimentalement au moins, la glande thyroïde excite à la fois le système sympathique et le système para-sympathique, qu'elle a pour but de maintenir leur tonus, qu'une quantité exagérée d'hormones augmente ce tonus, qu'à l'inverse, une carence partielle ou totale le diminue. L'hormone thyroïdienne agit donc en même temps en deux sens différents : ce qui revient à prouver la fonction d'équilibre que tend à jouer cette glande.

En résumé, les phénomènes de déficience thyroïdienne se traduisent par une diminution globale de l'excitabilité des nerfs et du pneumo-

gastrique, l'*hypothyroïdie* expérimentale peut même créer des lésions paralytiques périphériques. L'action sur le sympathique est, par contre, moins évidente et, cependant, comme le dit Widal (1), la maladie de Raynaud, ce type achevé du syndrome sympathique, se rencontre souvent chez les insuffisants thyroïdiens. M. Widal rapporte à ce propos une observation « trop oubliée » de Raynaud lui-même, montrant l'interdépendance intime des syndromes sympathiques et des glandes endocrines : une femme, atteinte d'un syndrome de Raynaud, voyait ses accidents disparaître à chacune de ses grossesses et la disparition de son affection était même pour cette femme le meilleur signe qu'elle était enceinte. On peut, pourtant, se demander, dans ce cas, si l'amélioration des troubles sympathiques était l'effet de l'hyperovarie, ou du réveil de l'activité thyroïdienne sous l'influence de la grossesse.

A l'opposé, l'*hyperthyroïdisme* a une action excitatrice tout particulièrement manifeste dans le domaine du sympathique ; les arguments abondent qui le démontrent, comme le dermographisme si fréquent chez les basedowiens (2). Au contraire, l'influence sur le pneumo-gastrique est moins évidente et a besoin d'être prouvée.

L'action de la glande sur le système nerveux est donc certaine et l'on ne peut que se rallier à l'opinion de Pende (3), lorsqu'il dit que « la caractéristique générale des états d'hyperthyroïdisme, c'est l'instabilité nerveuse ». Le système, sur lequel l'action de la glande s'exerce de la façon la plus intense, est, à n'en pas douter, le système végétatif. Mais nos connaissances sont davantage à préciser sur le point de savoir quelle portion du système végétatit dépend particulièrement de la glande et comment se fait cette interdépendance. Si, on s'appuie sur la clinique, on en vient d'emblée à incriminer le sympathique : la sémiologie du goitre exophtalmique, par exemple, est faite, pour la plus grande partie, de symptômes sympathiques et leur prédominance est telle qu'on a été jusqu'à formuler une théorie sympathique du goitre. Mais cette théorie est un peu trop simpliste et, en réalité, l'action des sécrétions thyroïdiennes se fait à la fois sentir sur le système sympathique et sur le système autonome. Selon Pende, il y aurait des hormones ortho-sympathicotropes, et d'autres vagotropes : l'équilibre du système nerveux viscéral serait un produit de l'équilibre interhormonique (4). Dans l'hyperthyroïdisme, la stimulation nerveuse se fait sentir globalement dans toutes les parties du système végétatif ; ainsi il devient logique de distinguer, dans la maladie de Basedow, une variété sympathicotonique, et une autre vagotonique ; la prédominance de l'action thyroïdienne sur l'un ou l'autre système dépendra de leur état antérieur, déterminé par des prédispositions héréditaires ou

(1) Widal. *Congrès de Médecine de Bordeaux*, 1923.

(2) Laignel-Lavastine. Sécrétions internes et système nerveux. *Revue de Médecine*, 1914, p. 602 ; Laignel Lavastine. *Le Sympathique*, Paris, 1924, chez Alcan.

(3) Pende. *Endocrinologia*, 2e édition, Milan, 1920.

(4) Pende. Les sécrétions internes en rapport avec la clinique. *Congrès Soc. italienne de médecine interne*. Rome, 1912.

acquises, et aussi des réactions des autres organes et de leurs répercussions sur le système végétatif. D'une façon générale, d'ailleurs on peut dire que les extraits de thyroïde ont peu d'action dans un organisme possédant un système nerveux normal, alors qu'ils déclanchent une série de phénomènes morbides chez les sujets, dont le système nerveux est instable : un système nerveux normal est indifférent aux excitations renforcées, alors que les surexcitations déterminent des réactions disproportionnées lorsque le système nerveux est en déséquilibre.

VIII

FONCTION ANTITOXIQUE DE LA THYROIDE. ROLE DE LA GLANDE DANS L'IMMUNITÉ ET L'ANAPHYLAXIE

Si l'on considère la part importante que prend la glande thyroïde dans les échanges organiques, dans la thermo-régulation, dans l'équilibre neuro-humoral, on est conduit à penser qu'elle doit jouer un rôle dans la résistance de l'organisme à l'infection et à l'intoxication. Cette fonction apparaît probable, lorsque l'on connaît la fréquence des modifications, qui surviennent dans la glande, au cours de ces mêmes processus morbides; nous y reviendrons plus loin. Aussi a-t-on recherché quelle part revient à la thyroïde dans la production des états allergiques, dans l'immunité et dans l'anaphylaxie.

Pour la clarté de l'exposé, nous étudierons successivement l'influence de la carence thyroïdienne et celle de l'extrait thyroïdien sur l'évolution des infections et des intoxications, puis le rôle de la thyroïde dans la production des anticorps, enfin la part que prend la glande aux phénomènes de l'anaphylaxie.

1° **Influence de la carence thyroïdienne sur l'évolution des infections et des intoxications.** — Contrairement à ce qu'indique la clinique, qui montre la grande fréquence des infections cutanées et respiratoires chez les hypothyroïdiens (Léopold Lévi et Henri de Rothschild), les animaux privés de thyroïde résistent aussi bien, et parfois mieux, aux infections que les témoins. L'un de nous, dans sa thèse en 1899, a montré que les infections à streptocoques et à staphylocoques évoluaient semblablement, chez les lapins privés de thyroïde et chez les autres ; avec la toxine diphtérique, les résultats sont les mêmes ; si l'on a soin d'injecter seulement une dose voisine de la dose mortelle, l'opéré survit plus longtemps que le témoin et même parfois résiste alors que ce témoin meurt.

Maranon a reconnu aussi de son côté l'exagération de la résistance des animaux thyroïdectomisés. Launoy et Lévy-Bruhl ont vu que les poules éthyroïdées résistent parfois, mieux que les poules saines, à l'infection par *Spirochæta gallinarum*, et que le pouvoir immunisant du sérum est aussi actif chez des poules éthyroïdées et infectées que chez les témoins ayant survécu à l'infection. De même, Houssay et Sordelli ont reconnu que les cobayes thyréoprives résistent aussi bien que les témoins au bacille diphtérique et au venin de cobra, sauf bien entendu à la période de cachexie (1). Melnik a noté que l'ablation de la thyroïde semble favoriser la résistance au bacille de Shiga, sans d'ailleurs que la durée de l'intervalle entre l'opération et l'inoculation du bacille paraisse avoir une influence (2).

En ce qui concerne les poisons, les résultats sont variables. Lerda et Diez (de Turin) ont vu que les cobayes thyroïdectomisés résistent, presque aussi bien que les cobayes normaux, aux intoxications par les toxines tétanique et diphtérique, et aussi par la strychnine et la caféine : mais Jeandelize et Perrin ont reconnu que les lapins thyroïdectomisés sont plus sensibles que les témoins à l'arséniate de soude. Busso, en 1925, a noté que la morphine est plus toxique pour le rat éthyroïdé, tandis que le cyanure de potassium l'est davantage pour le rat sain. Pour l'acétonitrile, la résistance de la souris est diminuée par la thyroïdectomie, tandis que pour le proprio-nitrile elle est augmentée. Sundstrœm note même que la résistance de la souris à l'acéto-nitrile est modifiée, lorsqu'on place l'animal dans des conditions, qui troublent morphologiquement, et vraisemblablement physiologiquement, la thyroïde : ainsi les souris, que l'on soumet à l'action d'une vive lumière, résistent moins bien que les témoins. L'augmentation de la résistance chez l'animal privé de thyroïde peut s'expliquer par son insensibilité relative à la carence en oxygène (3), quand les échanges cellulaires sont abaissés ; la diminution de la résistance, dans d'autres cas, est dû sans doute au trouble général provoqué dans l'organisme par la suppression de la glande. Etudiant l'action de la tuberculine, Képinow (4) a vu que les animaux éthyroïdés ne réagissent pas à l'injection d'une dose habituellement active par une élévation thermique ; ils n'en meurent pas moins pourtant, comme les témoins, après l'introduction d'une dose mortelle ; ainsi ils ont perdu la faculté de réagir par une poussée de température, mais ils ont gardé leur sensibilité générale au poison. De plus, le sérum des animaux éthyroïdés, contrairement à celui des témoins tuberculeux, ne confère pas passivement, à d'autres sujets, l'aptitude à réagir à l'in-

(1) Houssay et Sordelli. Sensibilité des animaux éthyroïdés envers la toxine et le bacille diphtérique. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1921, t. I, p. 677.

(2) Melnik. Le corps thyroïde et le bacille de Shiga. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1925, t. I, p. 474 et 944.

(3) Miura. *M. J. Lab. et clin. St-Louis*, 1922, p. 349.

(4) Képinow et Métalnikow. Glande thyroïde et sensibilité des animaux tuberculeux envers la tuberculine. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1922, p. 219.

jection de tuberculine par une élévation de température. Ainsi, on peut conclure, avec Busso, que, si la toxicité de certains produits devient plus grande chez les animaux éthyroïdés, celle d'autres substances est au contraire diminuée.

2° **Influence de l'extrait thyroïdien sur l'évolution des infections et des intoxications.** — Le tissu thyroïdien paraît peu propre au développement des microbes ; les localisations bactériennes sur la glande sont rarement observées ; il est plus difficile de tuberculiser la thyroïde que le testicule, le rein ou la rate ; cette glande présente une certaine immunité vis-à-vis du bacille de Koch, peut-être en rapport avec le pouvoir atténuant de l'iode (Pinoy). *In vitro*, la virulence du bacille de Koch serait très diminuée par un contact prolongé avec la colloïde thyroïdienne (Torri) ; pourtant, d'après Roodhouse Glocyne, l'extrait thyroïdien n'a aucun pouvoir bactéricide vis-à-vis du bacille tuberculeux, et, en alimentant des rats avec de la thyroïde, on n'augmente pas leur résistance. Stépanoff est arrivé à des résultats différents, en se servant du streptocoque ; il a vu que l'injection d'extrait thyroïdien à un lapin, ayant reçu sous la peau de l'oreille une culture virulente de streptocoque, entraîne l'apparition d'une lésion locale à forme d'érysipèle, tandis que le témoin meurt en 24 heures, sans présenter de réaction au point d'inoculation. Uhlmann, de son côté, trouve que des cobayes tuberculisés survivent d'autant plus longtemps qu'on leur administre une dose plus élevée de thyroïde. Déjà auparavant, Charrin, expérimentant sur l'animal, Richardière, se basant sur l'observation clinique, avaient admis que la thyroïdectomie prédispose à la tuberculose et qu'une réaction thyroïdienne imprime à la maladie une évolution favorable.

La part que prend la thyroïde à la lutte contre la tuberculose, est encore attestée par les expériences de MM. Bezançon et de Jong (1) ; ces auteurs ont remarqué que les lésions thyroïdiennes à type hyperplasique, qu'ils observaient chez les cobayes tuberculeux, n'existent plus ou sont à peine reconnaissables chez les animaux traités par l'iode, et que l'on ne rencontre pas non plus chez ces derniers les lésions dégénératives, parfois observées chez les cobayes tuberculeux, qui meurent de leur infection ; cependant, ils virent aussi que le traitement iodé n'a aucune influence sur la marche clinique de la maladie. De cet ensemble de faits, on avait cru un moment pouvoir conclure que la déficience thyroïdienne prédisposait à la tuberculose. Coulaud (2) a bien montré que cette hypothèse ne reposait sur aucun fondement et qu'histologiquement la glande fonctionne normalement, au cours de l'infection tuberculeuse. Bien plus, il semble que ce soit l'hyperthyroïdie, qui constitue une cause

(1) Bezançon et de Jong. Action de l'iode et des iodures sur le corps thyroïde du cobaye sain et tuberculeux. *Revue de la tuberculose*, 1920, p. 36

(2) Coulaud. Glande thyroïde et tuberculose. *Thèse de Paris*, 1922 et *Presse médicale*, 1922, p. 992.

prédisposante à cette infection. Chez la femme, l'hyperthyroïdie physiologique, qui s'observe pendant la menstruation, la grossesse et la ménopause coïncide avec des périodes de moindre résistance vis-à-vis du bacille de Koch. Coulaud cite même le cas curieux d'un sujet, dont la tuberculose parut s'extérioriser sous l'influence de l'opothérapie thyroïdienne. Les conclusions de Coulaud sur l'influence néfaste de l'hyperthyroïdie dans la tuberculose sont d'ailleurs partagées par d'autres auteurs : Léopold Lévi attribue à l'intervention défavorable d'un excès d'hormone thyroïdienne la fièvre pré-menstruelle des tuberculeuses, qui peut d'ailleurs être améliorée par l'opothérapie. Cordier (1) note que l'exagération du métabolisme basal, chez les tuberculeux au début d'une poussée évolutive, est d'un mauvais pronostic. Tous ces faits concourent donc à montrer que l'évolution de la tuberculose est surtout influencée défavorablement par les états d'hyperthyroïdie.

L'action de l'extrait thyroïdien sur les intoxications a été particulièrement étudiée au cours de l'empoisonnement par l'acéto-nitrile ; l'extrait thyroïdien augmente, en effet, nettement la résistance des souris à ce poison, qui pourtant ne détermine aucune réaction spécifique dans la glande ; l'extrait hypophysaire et l'extrait testiculaire agissent d'ailleurs de même ; la thyroxine accroît aussi la résistance de l'animal, mais beaucoup moins que la substance thyroïdienne à égalité de teneur en iode (Reid-Hunt).

Ainsi donc, l'état fonctionnel du corps thyroïde semble avoir quelque corrélation avec l'évolution des infections et des intoxications ; l'existence de modifications histologiques, constantes au niveau de la glande, plaide encore pour attribuer à celle-ci un rôle important dans la marche des processus morbides. C'est d'ailleurs un argument dont il ne faut pas exagérer la valeur, et l'histologie pathologique révèle des altérations d'autres glandes endocrines, au cours des infections générales : la surrénale, entre autres, serait bien plus modifiée encore que la thyroïde (2). Il conviendrait, enfin, de rechercher par quel mode peut intervenir la glande au cours des maladies.

Nous avons vu que, pour certains auteurs, l'injection d'extrait thyroïdien ou son administration *per os* modifie la formule leucocytaire : le pourcentage des éléments d'origine médullaire, des polynucléaires, augmente (Wager) (3), et on peut rapporter à ce mécanisme l'action favorable attribuée à la glande. Mais toutes les expériences ne corroborent pas cette assertion.

3° **Rôle de la glande thyroïde dans la production des anticorps.** — Différents auteurs se sont demandé si la glande thyroïde n'intervenait

(1) Cordier. Métabolisme basal des tuberculeux. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1923, t. I, p. 782.

(2) Van Geuchten. Les organes à sécrétion interne, dans les infections à microbes anaérobies. *C. R. Soc. Biol.*, 1921, t. I, p. 459.

(3) Wager, *Ztschr. f. Biol.*, 1920, 71, p. 107.

pas dans la production des anticorps. On a noté en effet, chez le cobaye, une hyperplasie marquée de la glande et des signes divers d'exagération de la sécrétion cellulaire, au cours de l'immunisation contre le bacille d'Eberth (Corrodo) (1). Mais les expériences de Fjelstad ne sont pas en faveur de cette idée : cet auteur n'a remarqué en effet, en vaccinant contre le bacille d'Eberth des lapins normaux et des lapins thyroïdectomisés, aucune différence entre le degré d'immunité et la rapidité de son développement dans les deux groupes d'animaux. De même, Launoy et Levy-Brulh ont trouvé, comme nous l'avons déjà rappelé, que le pouvoir immunisant du sérum des poules infectées par *Spirochæta gallinarum* est aussi actif chez les animaux éthyroïdés que chez les témoins ayant survécu.

Melle Fassin, en 1907, a montré que l'extrait thyroïdien, administré en injection ou en ingestion, augmente la teneur du sérum en alexine ; l'extrait délipoïdé agit de même, tandis que les lipoïdes employés seuls sont sans action. D'après elle, la thyroïdectomie diminue la quantité d'alexine contenue dans le sang, sans qu'il y ait jamais disparition complète.

Muller (de Liège), en 1909, a reconnu que l'extrait thyroïdien augmente le pouvoir hémolytique du sérum et accroît sa teneur en alexine et en sensibilisatrice ; l'iode agit de même, mais son action est plus lente. La thyroïdectomie diminue le pouvoir hémolytique du sérum ; le traitement thyroïdien appliqué à ces animaux empêche cette diminution, tandis que l'iode est incapable de le faire, ce qui semble indiquer que l'iode n'agit que par l'intermédiaire de la thyroïde.

Frouin, en 1910, faisait ses recherches sur des chiens éthyroïdés, maintenus en vie par l'administration de chlorure de calcium, d'où l'on peut conclure qu'il enlevait les glandules parathyroïdes en même temps que la thyroïde ; il trouve que, chez ces animaux, le pouvoir alexique du sérum n'est pas sensiblement différent de ce qu'il est chez les animaux normaux. L'immunisation contre la toxine tétanique ne donne pas de résultat différent chez les animaux éthyroïdés et chez les témoins ; le sérum des premiers a même parfois des propriétés antitoxiques supérieures à celui des animaux normaux.

Stépanoff, en 1908, a vu que l'extrait thyroïdien augmente l'index opsonique chez le lapin.

Marbé, en 1908, arrive à la même conclusion. Il reconnaît, de plus, que des leucocytes, imprégnés de sérum provenant d'un animal hyperthyroïdé, ont une activité phagocytaire augmentée ; il en est de même pour les leucocytes qui ont été en contact avec l'extrait thyroïdien ; le principe qui agit dans ces cas est thermostabile et résiste à la température de 58°. Le sérum des myxœdémateux a un pouvoir opsonique abaissé, que le traitement thyroïdien peut faire remonter. Les leucocytes des myxœdé-

(1) Corrodo. Sestini sulla attivita della ghiandola tiroïde nel processo immunitsario. *Lo sperimentale*, 1922, p. 79.

mateux ont une activité phagocytaire moindre que ceux des sujets sains. D'après cet auteur, l'extrait thyroïdien après une période latente donne une augmentation persistante de l'index opsonique, l'extrait salivaire est indifférent, l'extrait surrénal donne une augmentation suivie d'abaissement, l'extrait ovarique provoque une élévation chez la femelle et un abaissement chez le mâle, l'eau salée enfin donne une augmentation brusque, mais très fugace.

En Amérique, Sajous (1), faisant la synthèse de ses multiples recherches, s'est demandé si la sécrétion thyroïdienne n'est pas l'analogue de l'opsonine de Wright ; pour lui, un excès de sécrétion pourrait produire une phase négative et engendrer l'anaphylaxie ; dans ces conditions la résistance à l'infection décroît ; par contre, des doses modérées de thyroïde aideraient à l'élaboration des substances protectrices.

Enfin, Garibaldi, dont le travail est le plus complet et le plus documenté sur la question, arrive à des conclusions fort judicieuses ; pour lui on ne peut pas donner de formule générale, résumant le rôle de la thyroïde dans la production des anticorps. L'insuffisance thyroïdienne peut provoquer, suivant les conditions dans lesquelles elle se révèle, soit une augmentation, soit une diminution, soit le maintien des anticorps en formation ou en circulation dans le sang. Les grosses doses d'un antigène toxique et très diffusible, comme les toxines, semblent conditionner l'hypo-immunisation des animaux éthyroïdés ; les petites doses d'antigènes peu toxiques et faiblement diffusibles, comme les corps microbiens et les cellules des tissus, semblent conditionner l'hyper-immunisation des animaux éthyroïdés. A part cette condition en rapport direct avec la nature de l'antigène, toutes les autres modifications observées sont dues au mode réactionnel de l'organisme, au temps écoulé depuis l'opération, à la manière dont se comportent les autres organes et tissus, etc. (2). Dans ces conditions, on comprend que la carence thyroïdienne puisse, comme le pense Garibaldi, jouer un rôle dans les syndromes hémolytiques ; Pareja (3) a vu d'ailleurs guérir un cas d'hémoglobinurie paroxystique par l'opothérapie.

4° **Rôle de la thyroïde dans l'anaphylaxie.** — L'observation clinique montre que la glande thyroïde peut s'hypertrophier au cours des accidents sériques, et la mensuration révèle dans ces cas une augmentation de la circonférence du cou, qui peut aller jusqu'à 2 centimètres. Cette augmentation de volume semble en rapport avec l'accroissement de l'activité de la glande, car elle précède de 24 heures l'apparition des acci-

(1) Sajous. La sécrétion thyréo-parathyroïdienne considérée comme opsonine de Wright. *New-York medical journal*, 1911, n° 20, p. 961.

(2) Garibaldi. Thyroïde et immunité acquise. Influence de la thyroïdectomie sur la formation de la sensibilisatrice hétéro-hémolytique. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1920, t. I, p. 15 et 251, et thèse, *Paris*, 1923.

(3) Pareja. *Ann. de la Fac. de méd. de Montevideo*, 1921, n° 6, p. 209.

dents (1). D'ailleurs, les tests biologiques traduisent aussi la suractivité de la thyroïde chez les sujets porteurs d'urticaire sérique et, dans ces cas, le signe de la thyroïde de Parisot est constamment positif. Mais les expérimentateurs n'avaient pas attendu les cliniciens pour rechercher le rôle de la thyroïde dans l'anaphylaxie. Dès 1915, Savini (de Jassy) avait reconnu que l'ingestion de thyroïde par des cobayes préparés empêche l'injection déchaînante de produire la mort.

Protocoli, en 1920, confirma ces résultats. En même temps, Hodgson montrait que le traitement thyroïdien empêche l'apparition de la maladie du sérum. Mais bientôt d'autres recherches furent publiées, dont les résultats allaient à l'encontre de ceux-ci. Lanzenberg et Képinow (2) montrèrent qu'il n'y a pas de choc, quand l'éthyroïdation a été totale et que l'injection sensibilisante a été pratiquée ensuite : chez les cobayes thyroïdectomisés, l'injection préparante de sérum de cheval semble ne déterminer aucune modification, car l'injection déchaînante consécutive n'est suivie d'aucun phénomène de choc. Par contre, si l'on enlève la thyroïde après que l'injection sensibilisante a été pratiquée, l'injection déchaînante produit le choc ; donc le sérum des animaux éthyroïdés ne contient pas, après l'injection préparante, la substance sensibilisante. Les mêmes auteurs ont montré encore que les animaux éthyroïdés peuvent être sensibilisés passivement : ils présentent, en effet, un choc anaphylactique lorsqu'on leur a injecté au préalable le sérum d'un animal sensibilisé et porteur de sa thyroïde. Inversement, le sérum des lapins éthyroïdés, qui ont reçu des injections de sérum de cheval, ne confère pas à des cobayes injectés avec ce sérum une anaphylaxie positive. Ainsi, la thyroïde paraît intervenir dans l'élaboration de la substance anaphylactogène. Les phénomènes anaphylactiques seraient donc la résultante de l'introduction paroxystique dans l'organisme d'un produit thyroïdien. Dans les états d'hyperthyroïdie, ce produit serait constamment élaboré, grâce aux multiples circonstances qui exagèrent la sécrétion thyroïdienne ; c'est ainsi que Léopold Lévi explique comment les émotions, la fatigue, l'apparition des règles, un traitement thyroïdien mal conduit sont capables de déclancher des phénomènes de choc. Si, chez certains individus, les petits phénomènes de choc sont particulièrement fréquents, c'est qu'ils sont la résultante d'un hyperthyroïdisme latent, que la moindre perturbation réveille. Ces phénomènes anaphylactiques peuvent être localisés et l'observation bien connue d'asthme endocrinien, rapportée par MM. Widal, Abrami et de Gennes, dont les accès étaient nettement influencés par l'opothérapie, en offre un exemple frappant.

Képinow (3) a montré, en outre, que l'administration d'une préparation

(1) De Lavergne. Accidents sériques et corps thyroïde. *Bull. de la Soc. méd. des hôpit. de Paris*, 1926, p. 1182.

(2) Lanzenberg et Képinow. Glande thyroïde et anaphylaxie. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1922, t. I, p. 204 et 906.

(3) Képinow. Anaphylaxie chez les animaux éthyroïdés nourris avec de la thyroïde. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1922, t. II, p. 409.

thyroïdienne à des cobayes éthyroïdés leur rend l'aptitude à éprouver l'anaphylaxie, en même temps que leur sérum devient capable de transmettre à des animaux neufs une hyper-sensibilité passive. Ainsi, pour ces auteurs, la présence d'une sécrétion thyroïdienne serait nécessaire pour l'obtention d'un choc anaphylactique ; elle le serait aussi pour l'obtention du choc peptonique. MM. Garrelon et Santenoise ont vu que l'atropine, qui réalise la protection contre le choc peptonique, agit en paralysant les fibres sécrétoires du vague, qui se rendent à l'appareil thyroïdien, et en arrêtant ainsi la mise en circulation d'un produit sensibilisant ; c'est probablement pour cette raison qu'il faut un certain temps, environ une heure et demie après l'injection d'atropine, pour que la protection soit efficace : cette durée paraît être le temps nécessaire à l'élimination de la substance thyroïdienne, qui était en circulation avant l'injection de l'alcaloïde. Pour ces auteurs, qui ont multiplié les expériences à ce sujet, ce serait sous l'influence d'une excitation venant du vague que la thyroïde sécréterait une substance sensibilisant l'individu à l'action de la peptone et des poisons en général.

Pourtant, tous les expérimentateurs ne sont pas arrivés aux mêmes résultats. Appelmans (1) injecte 1/25e de centimètre cube d'un sérum humain sous la peau de cobayes, qui ont subi la thyroïdectomie les uns 2 à 11 jours auparavant, les autres en même temps que l'injection sensibilisante, d'autres encore de 2 à 8 jours après. Or l'injection déchaînante, faite 17 à 24 jours plus tard, détermine chez tous ces animaux un choc anaphylactique, le plus souvent suivi de mort, absolument comme chez les témoins. Il semble donc, d'après ces expériences, que la thyroïde ne joue aucun rôle dans le phénomène de l'anaphylaxie.

Parhon et Ballif (2) pratiquent chez des cobayes complètement thyroïdectomisés et chez des témoins, 21 jours après l'opération, une injection sous-cutanée de 0,02 centimètre cube de sérum de mouton ; 35 jours plus tard, ils font dans la veine jugulaire de ces animaux une injection déchaînante avec des doses du même sérum variant de 0,03 à 0,10 centimètre cube ; or les cobayes éthyroïdés ont tous présenté un choc anaphylactique, mais deux ont survécu alors que tous les témoins mouraient.

Houssay et Sordelli ont constaté des différences dans les réactions à l'injection déchaînante des animaux éthyroïdés, que semble conditionner l'espèce des animaux en expérience : chez le cobaye, l'injection déchaînante ne provoque pas d'accidents ; chez le chien, au contraire, le choc est intense. Houssay et Cisneros concluent que les chiens éthyroïdés, puis sensibilisés sont seulement moins sensibles au choc anaphylactique et au choc peptonique que les témoins.

(1) Appelmans. Le rôle de la glande thyroïde dans l'anaphylaxie. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1922, t. II, p. 1242.

(2) Parhon et Ballif. Nouvelles recherches sur l'anaphylaxie. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1923, p. 544 et 1924, p. 1063.

Pour expliquer ces contradictions, Santenoise invoque la présence de thyroïdes accessoires ; leur existence aurait même été constatée anatomiquement par certains des auteurs, qui ont obtenu un choc, chez les animaux éthyroïdés. Mais cette explication, valable pour des cas isolés, est difficilement admissible pour des expériences faites en série et portant chacune sur plusieurs animaux. Il est probable que différents facteurs interviennent pour changer les résultats, par exemple le temps depuis lequel l'opération a été effectuée, les réactions différentes qu'elle a provoquées dans l'organisme, les suppléances qui ont pu s'établir, enfin les doses employées lors de l'injection préparante et de l'injection déchaînante.

Conclusions. — En réalité, la glande thyroïde ne paraît jouer aucun rôle particulier dans la production de l'immunité, ni dans le développement de l'anaphylaxie. Elle subit le retentissement des troubles apportés dans le fonctionnement des divers organes par l'agent infectieux ou toxique, qui agit bien plus en raison de sa constitution chimique que de son pouvoir toxique, lequel n'est que la résultante du conflit qui s'établit entre l'individu et le corps étranger. L'activité de la glande n'est pas toujours favorable à la lutte que l'organisme soutient contre son agresseur et, dans certains cas, le ralentissement des échanges, qui est consécutif à son ablation, permet à l'économie de lutter plus efficacement contre la cause morbide ; il semble que l'organisme en état de carence thyroïdienne offre moins de prise à la maladie. Ce n'est pourtant là qu'un cas particulier et un peu exceptionnel. On conçoit que, d'une façon générale, l'intégrité de la glande soit une éventualité favorable et que même, dans certains cas, l'administration thérapeutique de produits thyroïdiens ait une action efficace.

Il en est de même pour l'anaphylaxie ; la présence de la sécrétion thyroïdienne peut être utile ou nuisible à la production du phénomène, suivant l'état d'équilibre qui se trouve ou non réalisé dans le système endocrinien.

IX

INFLUENCE DES AGENTS EXTRINSÈQUES SUR LA GLANDE THYROIDE

(SYSTÈME NERVEUX, AGENTS PHYSIQUES, ALIMENTATION, SUBSTANCES CHIMIQUES, POISONS ET TOXINES)

La glande thyroïde, en raison de ses nombreuses relations avec les différents organes ou tissus de l'économie, subit elle-même l'influence de beaucoup d'agents extrinsèques. On peut apprécier leur action soit

par les modifications qu'ils impriment, au moins passagèrement, à la structure histologique, soit par les troubles qu'ils apportent à ses fonctions physiologiques. Ces deux méthodes se complètent, puisque, comme nous l'avons vu déjà, beaucoup de modifications morphologiques ont un rapport précis avec les variations fonctionnelles.

L'étude histo-physiologique nous a déjà montré les aspects différents de la glande, variant avec l'âge du sujet, le milieu dans lequel il vit, les moments divers de la vie génitale (puberté, grossesse, ménopause). Beaucoup d'autres facteurs conditionnent ces variations ; certains sans doute nous échappent encore ; mais nous en connaissons suffisamment aujourd'hui pour affirmer que la glande thyroïde, qui tient sous sa dépendance la vie de tant d'organes, est elle-même dominée par un grand nombre d'agents extrinsèques.

Des différents facteurs, dont l'influence est certaine, il faut retenir le système nerveux, les agents physiques, les substances chimiques d'origine alimentaire ou autre, les poisons élaborés dans l'organisme ou venant du dehors, ainsi que ceux d'origine microbienne.

Influence du système nerveux. — Depuis longtemps, on s'est demandé si les glandes à sécrétion interne étaient soumises à l'influence du système nerveux ; M. Gley conclut par la négative ; pour lui cette indépendance est démontrée par les expériences d'énervation, par celles de transplantation et par celles de circulation artificielle. Il fait toutefois une exception pour la surrénale. Une autre, sans doute, doit être faite pour la thyroïde ; car celle-ci, comme nous allons le voir, paraît bien subir l'action de l'appareil nerveux, et il convient de préciser quels sont les nerfs qui interviennent et comment se fait cette intervention.

Différents auteurs ont cherché à provoquer des modifications dans la fonction thyroïdienne, en agissant directement sur les nerfs qui se rendent à la glande et qui proviennent du vague, par l'intermédiaire des nerfs laryngés, et du sympathique. De Cyon, Asher et Flack(1), par l'excitation électrique des nerfs laryngés, ont obtenu une vaso-dilatation active, et une excitation du processus sécrétoire. D'autres auteurs ont seulement observé une hypérémie de l'organe, chez le chien (Hürthle), chez le lapin (Brian), sans aucune modification apparente de la sécrétion.

Après section des nerfs laryngés, Katzenstein (1899) observa au bout de 50 à 75 jours, une forte augmentation de la colloïde dans les follicules avec un aplatissement considérable de l'épithélium ; mais plus tard survenait une augmentation de cet épithélium, alors que la colloïde manquait totalement : cet expérimentateur conclut que, dans ces conditions, la glande thyroïde dégénère.

Une observation de White parut confirmer cette manière de voir :

(1) Asher et Flack. Nachweis der Wirkung eines inneren Sekretes der Schilddrüse, *Zentralblatt. f. Physio.*, Bd. 24, 1910 et Die innere Sekretion der Schilddrüse, *Zeitschrift f. Biol.*, Bd. 55, 1910

dans un cas d'anévrysme de l'aorte ayant comprimé le récurrent gauche, le corps thyroïde fut trouvé atrophié ; mais l'atrophie n'était pas strictement unilatérale et, d'ailleurs, dans un cas analogue, le même auteur n'a pas vu semblable atrophie. Lübke, après résection des nerfs laryngés chez le chien, n'a observé aucune dégénérescence thyroïdienne : bien que les animaux aient pu vivre 100 jours après l'intervention, l'épithélium était hypertrophié et la colloïde plus fluide que normalement : Lübke admit que ces modifications sont dues à l'hyperémie artérielle. Mais Biagi répéta ces expériences avec des résultats négatifs, et Martini admet également que les nerfs thyroïdiens n'ont aucune action trophique sur la glande (1).

Ces expériences ne sont pas à l'abri de la critique ; Katzenstein pense que, dans les résections unilatérales, les anastomoses avec les nerfs de l'autre côté sont suffisantes pour expliquer l'absence de dégénérescence. On peut se demander aussi si l'interprétation de Katzenstein est régulière et, en particulier, si la transformation tardive d'un épithélium, qui devient plus haut, et d'une colloïde, qui devient plus fluide, n'est pas le témoin, non d'une dégénération, mais au contraire d'une réviviscence. D'autres auteurs attribuent au laryngé supérieur une influence vaso-dilatatrice, et au laryngé inférieur une influence sécrétoire (Horsley) (2). A en croire certains auteurs, la section du X^e^ lui-même n'aurait pas d'action non plus sur la glande thyroïde (Wiener).

L'action du pneumo-gastrique est pourtant démontrée par les expériences de MM. Garrelon et Santenoise (3) ; ces auteurs ont étudié la sensibilité des animaux au choc peptonique. Ils ont reconnu que, si on sectionne les pneumogastriques très bas, au-dessous de l'appareil thyroïdien, on n'empêche pas la production du choc peptonique ; mais si, au contraire, la section des pneumogastriques est faite très haut, au niveau du ganglion plexiforme, le choc peptonique ne se produit plus. La section des nerfs laryngés supérieurs et pharyngiens donne des résultats identiques à ceux de la section du tronc au niveau du ganglion plexiforme. Après section haute et injection de peptone inefficace, l'excitation faradique du bout périphérique du tronc nerveux ou des nerfs laryngés et pharyngiens rend de nouveau les animaux sensibles à une seconde injection de peptone. L'injection d'un extrait thyroïdien, obtenu par macération extemporanée de la glande dans l'eau salée, rend les animaux sensibles à l'injection de peptone, même après section du nerf pratiquée très haut, pourvu que la macération soit faite après faradisation des pneumogastriques et des nerfs laryngés et pharyngiens. Ainsi, le pneumogastrique semble exercer sur la glande thyroïde une action excito-sécrétoire et, par ce mécanisme, conditionner la production et la mise en liberté d'une

(1) Enrico Martini. *Giornale della R. Acad. di Med. di Torino*, avril 1904.

(2) Horsley. Innervation of the thyroid gland, *Lancet*, 1886.

(3) Santenoise. *Pneumo-gastrique et glandes endocrines*, Paris, Legrand, éditeur, 1927.

substance, qui sensibilise les individus à l'action de la peptone et des poisons en général.

L'influence du sympathique, bien que sujette aussi à controverse, est tout de même plus solidement établie. L'extirpation du ganglion cervical supérieur n'a donné, entre les mains de Wiener, que des résultats négatifs ; par contre, l'extirpation du ganglion cervical inférieur est suivie d'une atrophie de la moitié correspondante du corps thyroïde, qui s'accompagne d'une diminution de l'iodo-thyréoglobuline : le sympathique possède donc à la fois une action trophique et une action sécrétoire ; et comme la section des V^e^ et VI^e^ nerfs rachidiens est suivie d'atrophie sans diminution sécrétoire, le même auteur conclut que les *rami communicantes* ont une influence trophique, tandis que les fibres sécrétoires possèdent une autre origine. Cottel a vu survenir le myxœdème après lésion du ganglion inférieur par une arme à feu. Missiroli (1), après section du sympathique cervical chez le lapin, a observé une rétention de la colloïde avec disparition des granulations intracellulaires ; plus tard, se produit une dégénérescence partielle de l'épithélium. Les conclusions de Dastre et Morat sont identiques. D'autres auteurs ont observé, par l'excitation électrique des ganglions sympathiques cervicaux chez le chien, ou même par l'excitation électrique du sympathique cervical d'un côté, l'hypertrophie de la thyroïde avec augmentation de la colloïde. A l'encontre, l'ablation complète du sympathique s'accompagne d'une atrophie et d'une diminution de la substance intravésiculaire. L'hyperthyroïdisme a pu être produit encore par une excitation constante de la glande, que déterminait l'union du sympathique cervical avec le bout central du phrénique.

En somme, on peut conclure de ces expériences que le système nerveux végétatif a une action indubitable sur la glande thyroïde ; mais il est difficile de préciser la part respective qui revient à chacun des deux systèmes. Dans l'ensemble, il semble bien que la thyroïde obéit surtout au sympathique, lequel aurait à la fois des propriétés hyperémiante et sécrétoire. D'après Missiroli et Pende, lorsque domine le tonus des nerfs autonomes, la glande continue à élaborer sa sécrétion ; mais celle-ci se décharge mal et les produits élaborés stagnent ; lorsque domine au contraire le sympathique, la sécrétion est rapidement mobilisée et il ne reste dans les vésicules qu'une colloïde peu abondante et peu colorable ; encore ceci n'est-il à l'heure actuelle qu'une hypothèse de travail (Pende), mais qui cadre bien avec ce que l'on sait de l'excitation du sympathique, qui semble mobiliser toutes les sécrétions : sécrétion thyroïdienne, sécrétions du foie, sécrétions de la surrénale ; et cette action commune éclaire beaucoup la synergie fonctionnelle des glandes endocrines.

On a soutenu enfin que le cerveau interviendrait dans l'activité fonctionnelle de la glande thyroïde ; des centres situés dans le corps strié chez

(1) Missiroli. Sulle alteriazoni della ghiandola tiroide in seguito alla resezione del simpatico cervical. *Arch. di fisiol.*, vol. VI, 1909.

les oiseaux, ou en un point moins précis de l'écorce chez les mammifères, auraient une action trophique sur la glande (Ceni, Kraüs et Holzer).

Agents physiques. — Température. — Chez l'homme, les modifications que détermine la température ne sont guère connues ; au cours des affections fébriles, les changements observés dans la structure de la glande sont davantage le fait de l'infection que la conséquence de l'hyperthermie. Par contre, chez les animaux à sang froid, on a pu observer des modifications très nettes de la glande sous l'influence des changements de température. Nous avons déjà abordé cette question à propos des variations saisonnières.

Chez les *têtards*, Adler (1) a noté que le passage du chaud au froid, ou inversement, détermine des modifications de la thyroïde, et que les changements morphologiques s'accompagnent de troubles de la croissance et de la métamorphose. Si l'animal est exposé à une température élevée, la croissance est ralentie et la métamorphose est tellement retardée que, lorsque celle-ci survient, les grenouilles ont déjà les dimensions d'une grenouille adulte ; mais la glande thyroïde reste petite.

La thyroïde réagit à l'influence du froid par prolifération de son épithélium, qui devient plus élevé ; la colloïde est plus fluide; dans l'ensemble, la glande est plus grosse que normalement. D'ailleurs, les mêmes modifications s'observent chez les têtards des régions montagneuses. Ainsi, la thyroïde est directement influencée par la température extérieure, peut-être, précisément parce qu'elle joue elle-même un rôle important dans la régulation thermique.

Chez les *animaux à sang chaud* (lapin, cochon d'Inde, chat), Mills a observé les mêmes variations à la suite de changements de la température extérieure : la chaleur augmente la colloïde intravésiculaire et aplatit l'épithélium ; le froid, au contraire, excite la fonction thyroïdienne et détermine une hypertrophie de l'épithélium et une diminution de la colloïde, qui apparaît creusée de vacuoles. Il est vrai que Hart, expérimentant sur la souris, aboutit à des conclusions diamétralement opposées ; mais ces divergences peuvent tenir aux conditions mêmes de l'expérience, en particulier à sa durée ou à l'intervention, difficile à préciser, d'autres glandes du système endocrinien ; sans discuter plus avant l'interprétation de ces faits, il faut admettre que la température extérieure, peut-être justement parce qu'elle oblige la thyroïde à réagir pour maintenir la régulation thermique, détermine des modifications indubitables dans son fonctionnement physiologique.

Adler, étudiant la thyroïde des mammifères *hibernants*, a trouvé que la colloïde était particulièrement rare chez les chauve-souris exposées au froid. A l'opposé, l'injection d'extrait thyroïdien chez le hérisson hibernant détermine une augmentation de la respiration, une élévation de la température pendant 3 heures, et le réveil de l'animal. L'insuffisance thy-

(1) Adler. Schilddrüse und Wärmeregulation, *Arch. f. exp. Pathol.*, Bd. 86, 1925.

roïdienne pendant le sommeil hibernal aurait donc une action dépressive sur le centre de la chaleur. On ne s'est pas borné à l'étude de l'action de la température extérieure ; certains auteurs ont observé aussi que, chez les mammifères, l'hyperthermie expérimentale détermine une desquamation épithéliale intense, et la disparition de la colloïde ; mais, dans ces expériences, la production de chaleur a été obtenue par des substances toxiques, de telle sorte qu'il est difficile de faire la part de ce qui revient à l'hyperthermie et de ce qui dépend de l'intoxication.

Lumière. — Le degré de la luminosité aurait sur le corps thyroïde une influence considérable, beaucoup plus grande que les différents types d'alimentation eux-mêmes (Aschoff). Des rats, laissés dans l'obscurité, présentent une thyroïde hyperplasique, ne contenant qu'une colloïde rare et très fluide ; et, inversement, chez des rats exposés à une lumière intense, la glande est petite et atrophique. Il est vrai que Wegelin a observé un cas clinique, qui va à l'encontre de ces constatations : étudiant, chez une jeune fille de treize ans, un goitre colloïde, qui avait été exposé aux rayons ultra-violets tous les jours, pendant trois semaines, il n'a observé aucune régression de l'épithélium ; celui-ci, au contraire, était hyperplasique, alors que la colloïde avait disparu.

Rayons X et radium. — Les modifications que peut subir la glande sous l'influence des radiations ont une grande importance non seulement en physiologie, mais encore en thérapeutique. De petites doses auraient une action excitante et l'on a constaté, en effet, au cours de la radiothérapie des goitres, des signes d'hyperthyroïdisme et, dans la maladie de Basedow, une aggravation des symptômes ; au contraire, les irradiations de grande intensité ont pu avoir une action telle, qu'on a observé chez des malades, traités pour un syndrome de Basedow, l'apparition de myxœdème.

Les conclusions des divers expérimentateurs sont d'ailleurs assez variables ; les recherches de Coulaud (1) ont montré que des irradiations faibles déterminent un abaissement de la taille des vésicules et une diminution de la colloïde, qui devient pâle ; les irradiations fortes entraînent une nécrose de l'épithélium. Chez l'homme, on a noté surtout une hyperplasie conjonctive avec infiltration lymphocytaire ; l'épithélium, à l'encontre, ne présentait guère de modifications.

Le radium, chez le rat et le lapin, fait diminuer la colloïde (Lazarus Barlow) (2) ; les cellules deviennent parfois vacuolaires, mais d'autres fois ne subissent aucune modification. Chez l'homme, une application prolongée de radium donne au corps thyroïde l'aspect scléreux d'une thyroïdite chronique, et l'épithélium s'atrophie.

(1) Coulaud. Action des Rayons X sur le corps thyroïde des lapins adultes, *C. R. Soc. Biol.*, 1922, t. II, p. 101.

(2) Lazarus-Barlow. *Med. research council*, London, 1922.

Il est certain que l'influence des radiations dépend avant tout, et comme toujours, de la dose reçue. Cependant, il semble que, comparativement à d'autres organes, la thyroïde soit peu sensible ; en outre, et il en est pour les cellules thyroïdiennes comme pour tous les autres tissus, les éléments sont d'autant plus vulnérables qu'ils sont plus actifs ; des goitres à épithélium hyperplasique, en voie de croissance, présentent rapidement des altérations cellulaires, alors qu'au contraire, les goitres colloïdes, à cellules atrophiques, sont beaucoup moins diminués.

Alimentation. — A cause sans doute de son action sur le métabolisme, la thyroïde est directement influencée par l'alimentation. Les modifications les plus importantes s'observent au cours du *jeûne*. Chez le lapin, après 7 à 11 jours de jeûne, chez le chien après 21 jours, l'épithélium est atrophique ; la colloïde, incomplètement disparue, est moins abondante que normalement et on n'en trouve guère qu'au centre de la vésicule (Barbera et Bicci). On a beaucoup discuté, sans résultats précis, sur les rapports de cette hypothyroïdie avec le manque de tryptophane. En suivant les modifications progressives de la glande, Missiroli a vu que, chez les lapins, après 5 ou 7 jours de jeûne, la colloïde est abondante dans les follicules, tandis que les cellules sont petites et les granulations intracellulaires rares. Au bout de 10 jours, l'atrophie de l'épithélium est plus intense encore et la colloïde commence à disparaître à la périphérie de la vésicule. Si alors on réalimente les animaux, on constate, au bout de 24 heures déjà, que la thyroïde reprend son activité : l'épithélium est plus haut, les noyaux sont plus gros, plus riches en chromatine, le protoplasma se remplit de granulations, la colloïde disparaît de la vésicule, tandis que des boules d'aspect colloïdé se montrent abondantes dans les lymphatiques. Dans l'ensemble, au cours du jeûne, la sécrétion de la thyroïde semble diminuer peu à peu, mais en même temps l'excrétion devient presque nulle, sans doute à cause de l'inutilité relative des hormones dans l'organisme ; cependant, la quantité de colloïde, si minime soit-elle, qui est reprise dans la circulation, réduit progressivement le contenu des vésicules, dont les cellules n'élaborent plus de nouvelle sécrétion.

La glande des animaux hibernants, chez lesquels la diminution des échanges est poussée à l'extrême, offre des modifications comparables : épithélium au repos et colloïde absolument disparue à la fin de la période hibernale ; mais, dans les premiers jours du printemps, l'épithélium redevient haut, presque cylindrique, en même temps que la colloïde réapparaît, avec des propriétés fuchsinophiles.

La *nature de l'alimentation*, parce que sans doute le rôle de la thyroïde n'est pas le même dans le métabolisme des différentes substances, modifie considérablement la structure de la glande.

La thyroïde semble réagir surtout à l'alimentation exclusivement formée d'albumines : chez de jeunes rats nourris seulement avec de la viande de bœuf, Watson a vu la glande augmenter de volume et pré-

senter histologiquement de l'hypérémie, une prolifération épithéliale, et une diminution de la colloïde.

D'autres expérimentateurs ont confirmé cette notion générale, en y apportant, sans doute, de multiples correctifs. Ainsi, l'alimentation de jeunes rats avec du foie de porc ne s'accompagne d'un hyperfonctionnement histologique qu'autant que le foie est vieux de 1 à 3 jours ; le foie frais, au contraire, ne modifie en rien la glande. De même, les changements consécutifs à l'alimentation exclusivement carnée ne s'observent que chez le rat adulte, et non chez le rat en voie de croissance. De là on a conclu que les fonctions de la thyroïde étaient en relation étroite avec le métabolisme des albumines et que celui-ci nécessitait une augmentation des sécrétions glandulaires. Il est vrai que d'autres auteurs ont obtenu des résultats différents, mais qui sont peut-être conditionnés par une expérimentation défectueuse.

Une alimentation riche en graisse et en sucre détermine une atrophie de l'épithélium thyroïdien et une stagnation de la colloïde : ce fut là pour les expérimentateurs un moyen de contrôler l'action excitatrice des albumines, qui apparaît comme spécifique. Pourtant, Mac Carrisson, chez des pigeons nourris de beurre, a vu la glande thyroïde prendre l'aspect qu'elle a dans la maladie de Basedow. L'acide oléique agirait dans le même sens, alors qu'au contraire l'huile de foie de morue laisse la glande à peu près normale : il se peut que ce soit à cause de sa haute teneur en iode. Mac Carrison explique d'ailleurs ces modifications histologiques, et vraisemblablement fonctionnelles, par la balance constante, qui doit exister entre les graisses et l'iodothyrine : une ration exagérée de graisse force la glande à une sécrétion plus abondante. Certains corps paraissent avoir une action excito-sécrétoire telle qu'on a pu dire que le jaune d'œuf frais et le lait frais doivent contenir une substance, qui agit sur la thyroïde comme une hormone (Kwanji Tsuji) (1).

La carence en vitamines B, ou en vitamines A s'accompagne de l'atrophie de la thyroïde ; l'épithélium est aplati ; les mitochondries sont particulièrement diminuées dans la carence en vitamines B. Au contraire, l'absence de vitamines C s'accompagnerait d'hypérémie et d'hyperplasie de la glande.

L'importance de l'alimentation est encore bien mise en évidence par l'étude de la thyroïde des rats sauvages : certains présentent une glande riche en colloïde, d'autres, au contraire, de petites vésicules pauvres ou vides de leur contenu ; et les rats pris dans une même région présentent une structure thyroïdienne toujours comparable (Watson).

L'alimentation encore, et peut-être aussi le climat et la lumière, les agents physiques et les substances chimiques en général, la carence d'oxygène et l'altitude, expliquent, selon Mac Carrison, les différences de structure observées chez le rat de plaine, chez qui la glande est remplie

(1) Kwanji Tsuji. On the function of the thyroïd gland with special reference to the effect of variations of diet upon it. *Kite Schola med. u. Kioto*, 1922, p. 471.

de colloïde, et chez le rat des régions hautes de l'Inde, chez qui la glande thyroïde présente, au contraire, de petites vésicules à épithélium élevé.

Substances chimiques. — Comme les autres glandes, le corps thyroïde réagit aux excitations chimiques, dont certaines augmentent la sécrétion thyroïdienne alors que d'autres la diminuent.

L'iode est le corps chimique qui paraît avoir l'action la plus certaine sur la glande ; une très petite quantité d'iode augmente la teneur en colloïde éosinophile : l'un de nous a montré, en 1899, chez le cochon d'Inde que des injections sous-cutanées répétées de liqueur de Gram déterminent une hypersécrétion colloïde intense, sans qu'il y ait régénération de l'épithélium ; l'iodure de potassium a une action beaucoup moins marquée (Garnier). De semblables résultats ont été obtenus dans la suite par de multiples expérimentateurs, chez le chien (Des Ligneris, Breitner, Lenhart), chez le rat (Sasaki), chez les saumons (Lenhart). Chez l'homme, d'ailleurs, il semble bien que l'iode ait une action de même ordre : depuis longtemps l'on a noté son influence heureuse chez les goitreux ; même dans le goitre exophtalmique, l'administration d'iode peut avoir de bons effets. En réalité, ce traitement a besoin d'être surveillé ; Kocher a décrit il y a longtemps l'*Iodbasedow*, c'est-à-dire l'apparition d'un syndrome de Basedow chez des goitreux traités par l'iode : on sait aujourd'hui que l'adénome, qui complique presque constamment le goitre simple à une certaine période de son développement, peut s'accompagner de symptômes toxiques, sous l'influence d'un traitement iodé trop longtemps prolongé. Certains individus présentent une sensibilité particulière de leur glande thyroïde à l'iode ; l'un de nous a observé autrefois, dans le service du Professeur Gilbert, un sujet qui, à la suite d'une simple application de teinture d'iode sur la peau, présentait un gonflement aigu de la glande thyroïde avec tachycardie et polypnée. Wolfsohn a rapporté le cas d'un malade, dont la thyroïde s'hypertrophia à la suite de l'ingestion d'iodure de potassium en même temps qu'apparaissaient des palpitations et de la tachycardie ; tous ces phénomènes cessèrent avec la suppression du médicament ; mais trois mois après, sous l'influence d'un pansement au vioforme, les mêmes symptômes réapparurent.

La pilocarpine, l'ésérine déterminent également un accroissement de la colloïde et une augmentation de la sécrétion : Roger et Garnier ont vu qu'à la suite de l'injection d'une forte dose de pilocarpine, le corps thyroïde est simplement hypérémié, alors qu'après des injections répétées, en maintenant 6 à 11 jours les cobayes sous l'influence d'une dose quotidienne de 1/2 à 1 centigramme de nitrate de pilocarpine en solution au centième, on observe une formation abondante de colloïde dans les vésicules et la présence de nombreuses granulations à l'intérieur des espaces lymphatiques. La pilocarpine semble agir, dans ce cas, comme un excitant général des sécrétions glandulaires, et peut-être par l'intermédiaire du parasympathique. D'autres auteurs, cependant, n'ont point obtenu les mêmes résultats, sans doute en raison de conditions expérimentales

différentes. Schmidt n'a pas trouvé de différence entre des glandes soumises à l'action de la pilocarpine et les glandes témoins ; de son côté Wiener admet que la pilocarpine n'augmente pas la teneur en thyréoglobuline.

L'action d'autres alcaloïdes comme la cocaïne, la morphine, la quinine, la strychnine, a été étudiée : la cocaïne paraît sans influence ; la morphine et la quinine amoindrissent l'activité de la thyroïde ; la strychnine l'augmente : les cellules deviennent plus hautes, la colloïde paraît moins abondante et vacuolaire.

Les substances extraites du corps thyroïde déterminent des modifications analogues à celles que provoque l'iode. L'iodothyrine, par exemple, entraîne des altérations nettes ; même injectée à petite dose, elle donne lieu à l'agrandissement des follicules, qui se remplissent d'une colloïde abondante ; l'on trouve alors, dans les espaces lymphatiques, des granulations comparables à la colloïde, et semblables à celles qu'avait signalées Garnier ; en même temps, chez le cochon d'Inde, on observe la diminution des mitochondries intracellulaires. Si la substance d'origine thyroïdienne est fournie en excès à l'animal en expérience, on constate alors une résorption plus active de la colloïde, suivie d'une hypoplasie de la glande ; tels sont les résultats obtenus chez les têtards par Romeis et chez le chien par Wegelin (1).

L'action des nucléo-protéides est moins bien connue. Sous leur influence, la colloïde deviendrait moins ductile et plus compacte et ne se résorberait guère. Certains auteurs pensent que la basophilie de la colloïde dépend précisément d'une augmentation de sa teneur en nucléo-protéides (Gröbly).

On a étudié encore l'action sur la thyroïde de certains toxiques, au cours d'intoxications pathologiques. Dans l'alcoolisme chronique, il y a disparition de la colloïde, desquamation épithéliale, hypérémie, diminution de la quantité d'iode (de Quervain et Sarback). Les mêmes modifications ont été observées au cours de l'intoxication par l'acide oxalique (Wegelin). L'alcool, à dose non toxique, augmente l'activité de la glande (Sajous) (2). Dans l'intoxication alcoolique expérimentale, les cellules se montrent plus riches en granulations acidophiles ou basophiles que normalement. On a observé les mêmes modifications au cours de l'anesthésie chloroformique (Schmiergeld), en même temps que la sécrétion colloïde se tarit et que l'épithélium présente des lésions dégénératives. L'empoisonnement aigu par l'arsenic ou le phosphore détermine, chez l'homme une augmentation de la colloïde, alors que celle-ci diminue au cours de l'intoxication chronique par les mêmes substances. L'injection de phosphore sous la peau du lapin provoque, outre la dispa-

(1) Wegelin. *Art. Schilddrüse-Handbuch der Speziell. Patho* Bd. 8, Berlin, 1926 (Bibliographie considérable).

(2) Sajous. Effets de l'alcool sur les glandes endocrines. *Med. World*, 1922. 100. 186.

rition de la colloïde, une desquamation épithéliale et une nécrose étendue des cellules thyroïdiennes (Roger et Garnier) (1).

Le plomb semble sans action ; le thallium, au contraire, détermine une atrophie folliculaire avec aplatissement de l'épithélium ; on observe en même temps des signes fonctionnels d'hypothyroïdie : arrêt de la croissance et atrophie des testicules (Buschke et Peiser).

La glande thyroïde subit aussi l'influence des auto-intoxications et celle des toxines élaborées par les microbes pathogènes. Au cours de la *rétention biliaire*, réalisée expérimentalement par la ligature du cholédoque, ou de l'*hyperbiligénie*, observée dans l'intoxication par la toluylènediamine, ou encore constatée cliniquement après l'emploi de teintures capillaires à base de paraphénylènediamine (Apert), la glande thyroïde est en état d'hypersécrétion et on observe dans les cellules principales une grande abondance de gouttelettes colloïdes, en même temps que les vésicules se dilatent et que les lymphatiques sont remplis de boules éosinophiles ; Galeotti a noté également une hyperproduction de gouttelettes fuchsinophiles. A l'encontre, le même auteur a vu que d'autres substances, comme la *leucine*, stimulaient la production de gouttelettes hyalines ; la *créatine*, la *xanthine* augmentent la formation de ces deux éléments. Chez l'homme, au cours de l'obstruction cholédocienne, Lindemann a observé les mêmes modifications de la colloïde, qu'il interprète comme le témoin de l'exacerbation de la fonction antitoxique de la glande.

Expérimentalement d'ailleurs, l'*urémie* consécutive à la néphrectomie double, détermine les mêmes troubles ; mais ceux-ci n'ont pas été retrouvés dans l'urémie chez l'homme (Sarback). On peut rapprocher de ces auto-intoxications les modifications observées par certains auteurs (Reich) (2), au cours de l'*asphyxie* : après sténose trachéale réalisée pendant 10 à 21 jours chez le rat, on constate un aplatissement de l'épithélium thyroïdien avec pycnose nucléaire, augmentation et aplatissement de la colloïde : il y aurait à la fois des troubles de la sécrétion et de l'excrétion thyroïdiennes.

Les *toxines microbiennes* agissent dans le même sens. Il convient de mettre à part les lésions occasionnées par la localisation dans la glande thyroïde elle-même de divers agents microbiens, en particulier les collections purulentes et les granulations tuberculeuses. Tant qu'on n'a recherché que ces lésions, on a considéré que la participation de la glande aux processus infectieux était exceptionnelle. Mais si, comme l'a fait l'un de nous avec le Professeur Roger (3), on examine systématiquement la glande dans toutes les autopsies de malades ayant succombé à une

(1) Roger et Garnier. L'état de la glande thyroïde dans l'intoxication phosphorée. *Soc. Biol.*, 20 janvier 1900.

(2) Reich et Blanel. Uber den Einflus künstlicher Tracheostenosen auf die Schilddrüse. *Bruns' Beiträge* Bd. 82, 1913.

(3) Garnier. La glande thyroïde dans les maladies infectieuses, *Thèse de Paris*, 1899 ; Roger et Garnier. *Presse Méd.*, 1899, n° 31.

infection, on reconnaît que la structure est modifiée dans la plupart des cas. Ces altérations sont, d'une intensité variable, selon la maladie en cause. Elles se rencontrent dans les infections les plus diverses : scarlatine, rougeole, diphtérie, fièvre typhoïde, variole, méningite cérébro-spinale, péritonite purulente à staphylocoques. Elles consistent en modifications morphologiques, faciles à apprécier à l'œil nu ; le volume de la glande est augmenté et son poids peut aller jusqu'au double du poids normal ; sa coloration, au lieu de jaune qu'elle est normalement, est devenue rouge ou violacée ; elle a perdu son homogénéité et la surface de coupe est marbrée de taches violettes. Au microscope, les lésions intéressent surtout le parenchyme lui-même et accessoirement le tissu conjonctivo-vasculaire. Elles consistent, au premier degré, en altérations de la colloïde, qui est plus fluide et plus ductile que normalement, et se répand sous forme de traînées ou de lacs dans les espaces lymphatiques de la glande; les vésicules sont petites, souvent vides de colloïde ; les cellules soulevées de la paroi s'égrènent dans la cavité vésiculaire. A un degré plus avancé, la colloïde présente des modifications de sa coloration, qui, au lieu d'être rouge vif, devient rose pâle par la safranine ; parfois elle a perdu son affinité pour l'éosine ; d'autres fois encore, elle apparaît sous forme d'une substance finement grenue ou même de granulations polygonales brunâtres. Enfin, toute sécrétion peut être arrêtée, les vésicules revenues sur elles-mêmes, sont remplies de cellules plus ou moins altérées. Ces modifications sont comparables à celles que provoquent expérimentalement les injections de nitrate de pilocarpine ou d'iode ; elles vont plus loin que celles-ci, puisqu'elles peuvent consister en altérations morphologiques et tinctoriales de la colloïde ; la sécrétion n'est pas seulement augmentée ; elle est parfois déviée de son type habituel, et a perdu ses propriétés fondamentales. Il y a donc, dans certains cas, seulement *hyperthyroïdation* ; dans d'autres cas, *dysthyroïdation* ; ou plus exactement, et selon l'intensité de l'infection, il y a d'abord une période de *suractivité*, puis une *diminution* ou une *altération* des fonctions. Ces troubles s'accompagnent parfois de lésions vasculaires, artérite ou phlébite avec thrombose, ou encore d'hémorragies interstitielles ou intra-vésiculaires. Ces différentes altérations sont nettes dans la scarlatine, plus marquées encore dans la variole et la diphtérie, atténuées, au contraire, dans la rougeole. Il y aurait même des infections stimulant particulièrement la thyroïde, telles le rhumatisme, la fièvre typhoïde, la pneumonie ; d'autres, au contraire, qui détermineraient une diminution ou un arrêt de la fonction, comme la syphilis, surtout la syphilis héréditaire. Enfin, certains agents pathogènes jouissent d'une affinité élective pour le corps thyroïde, tels sont le *Schizotrypanum Cruzi*, cause de la thyroïdite parasitaire ou maladie de Chagas, et l'agent encore inconnu du goitre endémique (Mac Carrison).

Ces mêmes lésions peuvent être reproduites chez l'animal par injection de cultures virulentes ; alors la phase d'hypersécrétion est vite dépassée, et la nécrose cellulaire est fréquemment observée, peut-être en

raison de ce fait que la quantité injectée est largement supérieure à la dose mortelle.

Si, au lieu de chercher à créer une infection générale par injection sous-cutanée ou intraveineuse de microbes virulents, on porte directement dans la thyroïde des agents pathogènes, en les déposant dans le bout central de la carotide primitive, liée de manière que le courant sanguin les emmène dans la glande par l'artère thyroïdienne supérieure, on observe des lésions destructives, disparition de la colloïde et nécrose cellulaire ; mais parfois, en particulier avec le bacille d'Eberth, on ne note pas d'emblée la nécrose de l'élément noble, mais une transformation des vésicules, qui deviennent toutes égales et sont bordées par des cellules gonflées à noyau mal coloré et à protoplasma plus ou moins complètement fusionné.

Ces modifications observées en clinique ou provoquées par l'expérimentation, tirent surtout leur valeur de la constance avec laquelle elles se présentent ; elles devaient amener à penser que les infections et les intoxications sont la cause de bien des troubles thyroïdiens. Pourtant, il en est bien rarement ainsi : en présence d'un cas de myxœdème ou de maladie de Basedow, il est le plus souvent impossible de remonter à la cause infectieuse ou toxique originelle. Aussi doit-on admettre que les altérations de la glande au cours des infections sont habituellement assez légères pour se réparer suffisamment et n'entraîner aucun trouble fonctionnel ultérieur. Comme la glande est le plus souvent modifiée dans le sens de l'hyperfonctionnement, on peut se demander si cette sécrétion exagérée n'a pas pour but de concourir à la défense de l'organisme : mais nous avons vu antérieurement que la thyroïde n'intervient pas directement dans la production de l'immunité et que, si son intégrité est en général une éventualité favorable à la lutte contre l'infection, sa carence totale permet parfois à la maladie d'évoluer vers la guérison.

X

RELATIONS FONCTIONNELLES DE LA THYROIDE AVEC LES AUTRES GLANDES A SÉCRÉTION INTERNE.

Les fonctions de la thyroïde s'opposent ou s'associent à celles des autres glandes endocrines ; dans les divers champs d'action de l'organe on retrouve ces corrélations intimes, en particulier dans ses multiples influences sur le métabolisme (1). Le maintien de la composition du milieu sanguin, qui est la fonction principale des sécrétions internes,

(1) M. Garnier. Les relations fonctionnelles de la thyroïde avec les autres glandes à sécrétion interne. *Journal Médical Français*, 1921, n° 11.

exige, en effet des interventions nombreuses. qui se complètent l'une l'autre sans se remplacer. Les rapports qui relient ces glandes peuvent être grossièrement appréciés par les modifications que les autres subissent dans le cas où l'une d'entre elles, comme la thyroïde, est lésée, et inversement par celles de la thyroïde dans le cas où une autre est supprimée ou modifiée. Mais l'appréciation des résultats, quand bien même ils paraissent patents, reste délicate : l'hypertrophie d'une glande, survenant après l'ablation d'une autre, ne peut être considérée sans examen comme compensatrice ; les différentes sécrétions endocrines ne s'équivalent pas ; aussi, tandis que les sécrétions externes, celles par exemple qui se déversent tout le long du tube gastro-intestinal, peuvent être en déficit ou même manquer complètement sans que le processus de la digestion soit pour cela grandement modifié, dès qu'une glande endocrine est troublée dans son fonctionnement, l'équilibre humoral est rompu, et, quelle que soit la réaction des autres, des symptômes plus ou moins évidents apparaissent.

Thyroïde et parathyroïde. — Le rôle de suppléance, que Gley avait cru pouvoir attribuer aux paratyphoïdes, n'est plus actuellement admis par aucun auteur (Morat et Doyon).

La structure des parathyroïdes après l'ablation de la thyroïde ne se modifie pas, même quand la cachexie myxœdémateuse a duré plusieurs années (Moussu, Pépère, Andréas Tanberg) ; quand elle existe, l'hypertrophie peut être attribuée, avec beaucoup de vraisemblance, à l'ablation simultanée de deux des parathyroïdes ; d'ailleurs, Roussy et Clunet ont insisté sur ce fait que, dans les cas d'agénésie du corps thyroïde, les parathyroïdes ne sont pas modifiées. Pourtant, certains auteurs ont signalé l'hypertrophie des parathyroïdes après l'ablation du seul corps thyroïde, tandis que celle des glandules internes manquerait après l'exérèse des parathyphoïdes externes (Erdheim, Pépère). Mais, est-on en droit de comparer l'état des parathyroïdes, lorsque la thyroïde n'a jamais existé, et celui qu'elles présentent lorsque brutalement, sans transition, la sécrétion thyroïdienne est supprimée ? D'ailleurs, l'hypertrophie des parathyroïdes, quand on la constate, n'est qu'apparente : au point de vue histologique, on signale en particulier l'apparition d'une colloïde abondante, ce qui constitue une véritable dysplasie. Jamais on n'observe la constitution d'un tissu de type thyroïdien.

La parathyroïdectomie est suivie de modifications dans la structure de la thyroïde : la colloïde intravésiculaire disparaît et la glande offre l'aspect de l'hypertrophie compensatrice (Walter Edmunds, Vassale et Generali, Lusena).

On a argué aussi, pour baser les corrélations fonctionnelles entre les deux organes, des bons effets qu'aurait l'extrait thyroïdien dans les cas de tétanie ; mais on peut se demander s'ils ne tiennent pas à des glandules parathyroïdes restées adhérentes à la thyroïde, qui a servi à la préparation de l'extrait. On a voulu voir encore un rapprochement entre

les deux glandes dans certaines analogies de leur constitution chimique : l'une et l'autre contiennent, en effet, de la colloïde et de l'iode ; mais la colloïde n'apparaît dans les parathyroïdes que chez l'adulte et ne devient abondante que chez le vieillard, tandis que dans la thyroïde elle existe chez l'enfant et même chez le fœtus ; l'iode est, suivant les auteurs, en quantité soit plus grande (Gley), soit moins élevée (Chenu et Morel, d'Estes et Cecil) que dans la thyroïde. A vrai dire, ces constatations n'ont qu'une valeur relative et ne permettent pas d'établir entre les deux glandes une interdépendance certaine ; on a même cru pouvoir opposer leur action sur le métabolisme du calcium, la thyroïde favorisant l'excrétion du calcium qu'entravent au contraire les parathyroïdes, et aussi sur les échanges respiratoires (Labbé et Stévenin) que ralentissent les parathyroïdes.

La seule constatation précise que les données actuelles permettent d'établir, c'est qu'il n'y a pas de fonction associée thyro-parathyroïdienne. Si les accidents parathyréoprives ont une allure moins aiguë, lorsque la thyroïde est enlevée en même temps, si la survie est alors plus longue, comme l'a vu Lusena, cela tient simplement au ralentissement des échanges qu'entraîne la suppression de la thyroïde ; et si la différence est parfois peu sensible, c'est qu'outre les modifications du métabolisme, l'ablation de la thyroïde libère des causes d'intoxication supplémentaires. Mais il ne faut pas nier pourtant que certains troubles d'une glande puissent retentir sur l'autre, et que les deux glandes agissent parfois synergiquement : ainsi voit-on, par exemple, que la parathyroïdectomie empêche la croissance des os chez les jeunes animaux, comme le fait la thyroïdectomie elle-même.

Thyroïde et thymus. — Les différents troubles de la sécrétion thyroïdienne retentissent sur le thymus. Après la thyroïdectomie, cet organe a été trouvé augmenté de volume par Cadéac et Guinard, chez l'agneau et le cheval, par Gley, chez le lapin. Ce résultat pourtant ne paraît pas constant. D'après Gley, chez le lapin thyroïdectomisé, le thymus est atrophié, quand la mort survient rapidement. Jeandelize et Haushalter ont aussi observé l'atrophie du thymus ; mais chez le chien, Hofmeister a signalé l'hypertrophie, tandis que Gley, opérant des animaux nouveau-nés, n'a constaté aucune modification.

L'hyperthyroïdation expérimentale entraîne des modifications du thymus. Utterström (1), donnant au lapin la thyroïde par ingestion, trouve le thymus tantôt normal ou même hypertrophié, tantôt atrophié ; pour lui deux facteurs interviendraient : l'un, qui déprime le thymus, résulte de l'affaiblissement survenu dans la nutrition ; l'autre, excitateur du thymus, provient d'une action spécifique et directe exercée par les produits thy-

(1) Utterström. Contribution à l'étude de l'hyperthyroïdisation, spécialement en ce qui concerne le thymus. *Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, 1910, p. 550.

roïdiens. R. Courrier (1), qui opérait sur des rats blancs et des chats en voie de croissance, a observé des faits comparables : si les animaux sont soumis à un régime notoirement insuffisant pour compenser l'augmentation du métabolisme produite par l'hyperthyroïdation, s'ils sont par conséquent en bilan négatif et par suite s'ils diminuent de poids rapidement, alors le thymus est atrophié, dégénéré, comme il l'est dans tous les états de dénutrition. Si, au contraire, les animaux reçoivent une alimentation telle qu'ils se maintiennent en bilan positif, dans ces conditions le thymus, non seulement n'est pas atrophié, mais habituellement est plus volumineux que celui des témoins de la même portée. Comme l'excitation du métabolisme, déterminée par d'autres causes que l'ingestion d'extrait thyroïdien, telle par exemple que l'exposition prolongée à de basses températures, ne donne pas d'hypertrophie thymique, il semble que celle-ci soit bien le résultat d'une action spécifique de l'extrait thyroïdien.

De leur côté, Hoskins a constaté l'hypertrophie du thymus chez les fœtus de cobaye, dont les mères avaient été soumises à l'alimentation thyroïdienne, et Dustin a vu que l'administration de thyroïde à des têtards de *Rana fusca* provoque la pycnose des petites cellules thymiques et l'atrophie de l'organe, tandis que Kahn, au contraire, signale dans les mêmes conditions l'hypertrophie du thymus.

Chez l'homme, Dustin et Zunz (2), comme nous l'avons déjà rappelé, ont montré que, chez les sujets de 20 à 30 ans ayant succombé en pleine santé à de grands traumatismes de guerre, si la thyroïde est volumineuse, le thymus est petit et inversement ; ils en concluent que la désintégration des petites cellules thymiques est fortement influencée par des hormones venues de la thyroïde, qui réglerait ainsi la fonction de réserve nucléinienne attribuée au thymus par Dustin et par Jolly. Comme on le voit, cette opinion est en contradiction avec celle de Courrier. En pathologie humaine, on sait que dans le goitre exophtalmique le thymus a été trouvé augmenté de volume par de nombreux auteurs; pour Pierre Marie, l'hyperthymisation, conséquence de cette hypertrophie, serait destinée à combattre les troubles occasionnés par la lésion thyroïdienne ; pourtant, l'opothérapie thymique n'a jamais déterminé la rétrocession du goitre exophtalmique. L'hypertrophie du thymus a été aussi signalée par Bourneville dans le myxœdème infantile et par Pierre Marie, Souques, Stilling dans le myxœdème acquis de l'adulte.

On ne peut tirer de ces faits aucune conclusion précise sur les rapports du thymus et de la thyroïde : on se contentera de remarquer que, devant le trouble profond de la nutrition déterminé aussi bien par l'absence que par l'excès de la sécrétion thyroïdienne, le thymus peut réagir par

(1) R. Courrier. Action sur le thymus de l'ingestion de glande thyroïde. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1921, p. 226.

(2) Dustin et Zunz. A propos des corrélations fonctionnelles entre le thymus et la thyroïde. *Journal de physiologie et de pathologie générale*, 1917-1918, p. 905.

l'hypertrophie. Il est vraisemblable, d'ailleurs, que les résultats de l'expérimentation ne sont pas seulement fonction des doses, mais du type même des sujets et de leur âge. Employé isolément, l'extrait thymique agit tantôt dans le même sens que la thyroïde, tantôt dans le sens opposé ; ainsi il favorise, comme elle, la croissance du tissu osseux chez les mammifères, alors qu'il possède, pour les larves, un effet contraire à celui de la thyroïde.

Thyroïde et hypophyse. — La thyroïde et l'hypophyse présentent entre elles certaines analogies, histologiques et chimiques : elles sécrètent l'une et l'autre une substance colloïde ; elles contiennent l'une et l'autre de l'iode et même de l'iodothyrine. En réalité, l'analogie en reste là ; la structure des deux glandes est totalement différente et, en particulier, la richesse de la thyroïde en lymphatiques contraste avec l'absence de ces vaisseaux dans l'hypophyse (P. Thaon).

Les deux glandes réagissent néanmoins l'une sur l'autre. Rogovitch, puis Stieda et Hofmeister constatèrent, après la thyroïdectomie chez le lapin, une hypertrophie des cellules de l'hypophyse. P. Thaon, chez le bélier, a trouvé, 40 jours après la thyroïdectomie, une hypertrophie, avec aussi des lésions des cellules et une légère tendance à l'hyperplasie. Gley a vu la glande peser 10 centigrammes chez le lapin éthyroïdé, tandis que son poids normal ne dépasse pas 2 centigrammes.

Histologiquement, certains auteurs ont noté des modifications qui portent en particulier sur les cellules chromophiles et qu'on a voulu à tort homologuer à celles de la grossesse.

Physiologiquement, on a reconnu que les extraits thyroïdien et hypophysaire ont une action identique sur les accidents de la tétanie parathyréoprive (Caselli). On a prétendu aussi que les manifestations provoquées par l'abtation de la thyroïde seraient aggravées par l'hypophysectomie. Mais, comme le fait remarquer Laignel-Lavastine (1), si l'ablation d'une seconde glande aggrave les symptômes résultant de la privation d'une première, ce n'est pas une raison suffisante pour admettre leur analogie ; le choc déterminé par une intervention aussi importante, chez un animal déjà privé de thyroïde, explique suffisamment l'aggravation des accidents. On a voulu encore, pour rapprocher ces deux glandes, arguer des effets à peu près identiques que détermine leur ablation chez les jeunes : cachexie, tendance à l'adiposité, déficience du développement psychique, somatique et génital, ralentissement des échanges, augmentation de la tolérance aux hydrates de carbone, hyperthermie, troubles trophiques de la peau et des annexes.

Mais lorsqu'on parle d'intervention sur la région hypophysaire, on est en droit de se demander, depuis les travaux de Roussy et Camus, la part qui revient dans la production des symptômes aux lésions

(1) Laignel-Lavastine. La corrélation des glandes à sécrétion interne et les syndromes pluriglandulaires. *Gazette des hôpitaux,* 14 novembre 1908.

possibles du *tuber cinereum*. Cependant, il semble bien que l'ablation de l'hypophyse chez la larve de grenouille ralentisse le développement de la thyroïde et empêche la métamorphose : la thyroïde serait alors fonctionnellement inactivée (Smith) ; l'injection d'un extrait du lobe antérieur de l'hypophyse faciliterait la métamorphose et rendrait au corps thyroïde son aspect normal ; de fortes doses détermineraient même une hyperplasie thyroïdienne. Chez les mammifères, l'extirpation du lobe antérieur de l'hypophyse entraînerait l'hypertrophie de la glande thyroïde, suivie plus tard de son atrophie.

L'ingestion prolongée d'extrait total d'hypophyse de bœuf provoque, chez le lapin, des modifications profondes de la thyroïde : atrophie, diminution des vésicules, dont le contenu en colloïde est appauvri, modifications que les auteurs rapprochent de celles qui surviennent après éthyroïdation partielle (Hallion et Alquier) (1). MM. Renon et Delille, par injection intrapéritonéale d'extrait total d'hypophyse, ont trouvé des altérations analogues ; par contre, Lucien et Parisot, au moyen d'injections intraveineuses d'extrait hypophysaire, ont obtenu chez le lapin une augmentation du poids absolu et relatif de la thyroïde ; alors qu'histologiquement l'aspect de la glande semble indiquer un ralentissement fonctionnel de l'organe : les vésicules volumineuses sont remplies d'une colloïde franchement éosinophile, les cellules sont régulièrement cubiques et leur protoplasma tend à s'homogénéiser. C'est encore une action vicariante qu'ont obtenue d'autres auteurs; en donnant du lobe antérieur de l'hypophyse à des rats thyroïdectomisés, ils ont vu alors la croissance s'accélérer, sans pourtant devenir normale.

Les faits anatomo-cliniques n'apportent pas beaucoup de précision aux rapports de la thyroïde et de l'hypophyse. L'acromégalie peut s'accompagner soit d'atrophie, soit d'hypertrophie thyroïdienne ; par exemple, dans l'observation de Carnot, Rathery et Dumont, concernant un cas d'acromégalie avec diabète, une tumeur de l'hypophyse à cellules éosinophiles s'était développée concomitamment avec des lésions thyroïdiennes hyperplasiques avec nombreux kystes. D'après Apert, les cas de gigantisme acromégalique, qui s'accompagnent de lésions d'infantilisme sexuel, sont ceux dans lesquels le corps thyroïde est atrophié. De même, dans l'insuffisance thyroïdienne on peut relever soit l'atrophie de l'hypophyse, comme dans le cas de myxœdème rapporté par Sainton et Rathery, dans lequel l'hypophyse était transformée en un kyste hématique, tandis que la thyroïde était petite et sclérosée, soit, au contraire, l'hypertrophie hypophysaire à côté d'une sclérose thyroïdienne, comme dans l'observation de Rénon et Géraudel, qui a trait à un cas d'insuffisance thyroïdienne et ovarienne associée à la suractivité de l'hypophyse. Ainsi, ces deux glandes sont souvent lésées en même temps ; mais, devant

(1) Hallion et Alquier. Modifications histologiques des glandes à sécrétion interne par ingestion prolongée d'extrait hypophysaire. *C. R. de la Soc. de biol.* 4 juillet 1908, p. 5.

le trouble de l'une d'elles, l'autre ne réagit pas d'une façon toujours identique.

Thyroïde et surrénales. — Les relations de la thyroïde et des surrénales ont surtout retenu l'attention depuis que Eppinger, Falta et Rudinger ont soutenu la théorie de l'influence réciproque des glandes vasculaires sanguines, la thyroïde en particulier exerçant une action d'arrêt sur le pancréas et d'excitation sur le système chromaffine. En confirmation de cette théorie, on a montré que les préparations thyroïdiennes excitent la portion médullaire des surrénales, mais diminuent les granulations lipoïdiques de la corticale, MM. Gley et Quinquaud ont reconnu, de leur côté, que l'extrait thyroïdien augmente la sécrétion de l'adrénaline, mais qu'il n'agit qu'à fortes doses, 0,10 par kilogramme, et qu'il est moins actif à ce point de vue que l'extrait de foie. Herring (1), en faisant ingérer à des rats blancs 0,20 à 0,50 de thyroïde fraîche de mouton pendant 20 à 30 jours, trouve après ce temps que le poids des surrénales chez les animaux traités a augmenté de 76 à 78 0/0 au-dessus de la normale, que les deux substances, corticale et médullaire, participent à l'accroissement et que la teneur en adrénaline dans la substance médullaire est accrue de 50 0/0.

Par contre, ce même auteur a vu que l'hypothyroïdie n'a aucune action. Mais Lucien et Parisot ont noté, après la thyroïdectomie, une hypertrophie presque constante de la surrénale, pouvant même s'accompagner d'athérome aortique. Hoskins aurait observé la même hypertrophie chez les petits d'animaux éthyroïdés. Coulaud a vu les surrénales considérablement augmentées de volume chez des lapins, dont le corps thyroïde avait été soumis à l'action destructive des rayons X (2). L'hyperplasie portait surtout sur la corticale. MM. Gley et Quinquaud (3) ont cherché à apprécier l'activité de la glande chez les chiens éthyroïdés. Ils ont reconnu qu'en prélevant les surrénales 2 à 35 jours après l'opération, on les trouve notablement hypertrophiées et surchargées de graisse et que l'extrait préparé avec ces glandes est aussi actif que l'extrait de surrénale normale ; quand il l'est moins, c'est qu'il provient d'animaux parvenus à un état accentué de déchéance organique. Pour ce qui est de la corticale, l'atrophie du corps thyroïde serait suivie d'une augmentation de son volume et de sa teneur en lipoïdes, tandis que l'hyperthyroïdie abaisserait la richesse en ces mêmes lipoïdes (Krauss).

Inversement, après l'ablation des surrénales, l'hypertrophie de la thy-

(1) P. T. Herring. Effets de l'ingestion sur le poids des surrénales et sur leur contenu en adrénaline, *Quarterly Journal of experimental physiology*, 14 juin 1917, p. 47.

(2) Coulaud. Influence de l'irradiation du corps thyroïde sur les surrénales du lapin. *C. R. Soc. Biol.*, 1922, t. II, p. 1072.

(3) Gley et Quinquaud. Contribution à l'étude des interrelations humorales. Valeur physiologique de la glande surrénale des animaux éthyroïdés, *Arch. internat. de physiologie*, 31 janvier 1914, p. 175.

roïde, a été signalée par Brown-Séquard, Boinet, Castellino, mais elle a été niée par Pende et par Biedl. Valenzi a noté la diminution de la colloïde et la congestion de la glande, altérations d'ailleurs passagères ; enfin on a prétendu qu'en donnant à un animal de la surrénale les granulations fuchsinophiles étaient augmentées et que l'iode était accru.

Si on étudie l'influence qu'exerce la sécrétion thyroïdienne sur la glycosurie adrénalinique, on reconnaît qu'à ce point de vue les deux glandes entrent en rapport étroit. Déjà en 1908, Eppinger, Falta et Rudinger et après eux, en 1909, Grey et de Sautelle avaient reconnu que les chiens thyroïdectomisés ne devenaient pas glycosuriques après injection d'adrénaline ; l'un de nous avec Schulmann (1) en 1914 a montré que l'extrait thyroïdien augmente, d'une façon constante, chez le lapin la glycosurie provoquée par l'adrénaline ; enfin, les mêmes auteurs ont par la suite reconnu que, chez les lapins soumis à des injections répétées d'adrénaline, la thyroïde paraissait active, surtout dans les cas où la glycosurie avait été abondante.

En clinique humaine, l'adrénaline semble s'associer parfois avec la sécrétion thyroïdienne pour impressionner le sympathique. Elle est, on le sait, un excitant du sympathique ; or, cette action excitante est plus marquée quand l'organisme est saturé de sécrétion thyroïdienne, par exemple dans la maladie de Basedow ou après administration d'une certaine dose d'extrait thyroïdien. C'est la conclusion qui ressort des recherches de Gœtsch, ainsi que de celles poursuivies en France par Claude et Mlle S. Bernard d'une part, et de l'autre par l'un de nous avec Sigismond Bloch (2). Les auteurs américains, qui insistent beaucoup sur l'importance de la combinaison adrénalino-thyroïdienne, considèrent que la sécrétion thyroïdienne exerce une action sensibilisante, lente et continue, sur le sympathique, tandis que l'adrénaline serait responsable des réactions brusques ; c'est là, d'ailleurs, la base de l'épreuve de Gœtsch : une injection d'adrénaline, inactive chez un individu sain, détermine, chez un sujet atteint d'hyperthyroïdie, ou soumis à l'action de l'extrait thyroïdien, de la tachycardie, l'élévation de la pression artérielle et parfois de la glycosurie. Cette action a été aussi bien démontrée par les recherches de Ona sur le cœur du crapaud et sur les vaisseaux sanguins de la vache. Comme, dans la maladie de Basedow, à côté de symptômes tels que la tachycardie, le tremblement, la polyurie, avec ou sans glycosurie, qui indiquent l'augmentation du tonus sympathique, il y en a d'autres qui témoignent de l'irritation du pneumogastrique, et l'on sait d'ailleurs qu'avec Eppinger et Falta, on distingue, parmi les cas de goître exophtalmique, des formes avec sympathicotonie et d'autres avec vagotonie, peut-être y a-t-il lieu de distinguer dans

(1) M. Garnier et E. Schulmann. Action de l'extrait thyroïdien sur la glycosurie adrénalinique. *C. R. Soc. de Biol.*, 21 février 1914, 287.

(2) Marcel Garnier et Sigismond Bloch L'épreuve de Gœtsch, *Bulletin de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 15 juillet 1921, p. 1137.

la sécrétion thyroïdienne différents corps, dont les uns influencent le pneumogastrique et d'autres le sympathique. Mais tous les résultats ne sont pas concordants, et d'après Kiddle la glycémie serait basse, lorsque la thyroïde et les surrénales sont très développées et au contraire élevée, lorsque ces deux glandes sont petites. Quant au fait que la mélanodermie à type addisonien peut se rencontrer dans certaines affections thyroïdiennes, comme le goitre exophtalmique, on ne peut guère en tirer argument pour affirmer les rapports des deux glandes ; la physiologie pathologique de ce symptôme est encore trop obscure et, sans doute, trop variable (Sézary) pour qu'on puisse fonder légitimement une hypothèse sur sa constatation.

Thyroïde et pancréas. — La thyroïde semble avoir un rôle inverse de celui du pancréas dans le métabolisme des hydrates de carbone. Elle paraît exercer de plus une action d'arrêt sur le pancréas, au moins expérimentalement, et même en clinique (Udaondo et Pico) (1). La preuve du déséquilibre pancréatique consécutif à des modifications thyroïdiennes réside en ce fait qu'on observe des glycosuries passagères après l'opération du goitre exophtalmique (de Montmollin). Anatomiquement, on a observé après la thyroïdectomie une hyperplasie des îlots de Langerhans, inconstante d'ailleurs, parfois même une hypertrophie de tout l'organe, qu'on explique précisément par la disparition de l'action antagoniste. Mais on a vu aussi la même hypertrophie par ingestion de corps thyroïde (Herring).

Garrelon et Santenoise ont montré un nouveau mode de relation entre le pancréas et la thyroïde ; d'après eux, le pancréas émet une substance vagotonisante, qui joue un rôle important dans le maintien du tonus et de l'excitabilité du vague ; or, d'après les mêmes auteurs, le vague exerce sur l'appareil thyroïdien une action excito-sécrétoire, qui aboutit à la production d'une substance sensibilisant les individus à l'action de la peptone et des poisons en général. Ainsi, se trouve réalisé, entre deux glandes à sécrétion interne, non plus une relation humorale, mais un rapport, qui se fait par l'intermédiaire d'un chaînon nerveux.

A l'opposé, l'extirpation du pancréas augmente la sécrétion thyroïdienne. Kraus (2) a noté, dans ces conditions, la présence d'amas pleins plus nombreux, de follicules vides, d'épithélium à grandes cellules, de colloïde ductile ; si l'atrophie survient plus tard, elle est imputable à la cachexie de l'animal. La thyroïdectomie, chez un chien dépancréaté, arrête la glycosurie ; elle lui permet de reprendre du poids ; la glycémie redevient normale, si la thyroïdectomie a été totale ; elle reste élevée, au contraire, si l'opération a été incomplète (3) ; la ligature des artères thyroïdiennes

(1) Udaondo et Pico. *Revista de la Soc. med. Argentina*, mai-juin 1913.

(2) Kraus. *Beitr. z path. Anat. U. z. Allg. Path*, 1921, p. 258 ; Licini. *Deutsche Zeitsch. f. Chir.*, 1909, t. CI, pp. 5-6.

(3) Friedmann et Gottesmann. *Proc. Soc. Exp. Biol. et Med. New-York*, 1922, t. 19, pp. 209 et 388.

agit de même, et arrête la glycosurie chez les chiens dépancréatés. Ces expériences s'accordent avec celles d'Allen, qui a vu qu'une activité thyroïdienne exagérée aggrave le diabète et qu'un déficit modéré de la thyroïde diminue l'hyperglycémie et la glycosurie ; en somme, il y a des relations intimes entre le pancréas et la thyroïde, et l'antagonisme, quand il existe, n'est pas absolu.

En outre, la thyroïde semble agir aussi sur la sécrétion externe du pancréas (Haschimoto) : de petites doses d'extrait l'excitent, l'ablation de la glande la ralentit.

Thyroïde et épiphyse. — L'épiphyse paraît peu atteinte après la thyroïdectomie. De même, l'épiphysectomie n'entraîne pas de retentissement sur les autres glandes endocrines, sur la thyroïde en particulier (Dandy).

Thyroïde et rate. — Certains auteurs admettent une suppléance entre la rate et la thyroïde (Friedmann, Crede) : on a observé, en effet, l'augmentation du volume de la rate consécutivement à la thyroïdectomie. Mais d'autres auteurs (Hofmeister, Baggio) ont montré qu'au contraire la rate diminuait dans ces conditions, sans qu'aucune altération histologique accompagne cette modification morphologique.

Par contre, la moelle osseuse est constamment lésée après la thyroïdectomie (Tatum) : elle est plus rouge et moins consistante que normalement ; elle présente une hypogenèse des cellules formatrices des globules rouges et des polynucléaires neutrophiles, et en même temps une sorte de métaplasie lymphoïde. La comparaison des modifications observées dans ces deux organes conduit à se demander si l'atrophie relative de la rate ne dépend pas d'une perturbation de sa fonction proprement endocrinienne.

Thyroïde et organes génitaux. — Les rapports de la thyroïde et des organes génitaux sont démontrés par l'absence des caractères sexuels secondaires, lors de la carence thyroïdienne ; réciproquement, l'augmentation de la glande au moment des exacerbations paroxystiques de l'activité génitale chez la femme, à l'apparition de la menstruation, lors du premier rapport sexuel et surtout pendant la grossesse, montre la liaison intime qui unit, dans le système endocrinien, la thyroïde et les glandes sexuelles.

Les excitations sexuelles, les rapports déterminent une turgescence thyroïdienne ; la glande se gonfle chez les animaux en rut et chez la femme après le premier coït. Pendant la grossesse, elle va jusqu'à doubler de volume, et, chez des chattes gravides, on a pu voir la glande hyperémiée avec les follicules et les lymphatiques pleins de colloïde. L'épithélium est décrit comme tantôt bas, tantôt haut et bourré de granulations.

Pourtant, à la ménopause, il n'est pas rare de voir la thyroïde

augmenter de volume ; de même, l'ablation des ovaires détermine des perturbations qui pourraient sembler paradoxales, puisqu'elle s'accompagne d'une hypertrophie de la glande cervicale (Cecca). En réalité, il semble que la contradiction ne soit qu'apparente : les constatations histologiques montrent, en effet, que cette hypertrophie s'accompagne d'une dilatation des follicules et d'une accumulation de la colloïde dans les vésicules, témoignant plutôt d'une diminution que d'une exagération de l'activité glandulaire. Il est possible que l'hypertrophie de la ménopause soit l'effet de semblables lésions histologiques, d'autant plus que l'obésité, qui se développe souvent à ce moment et que l'on observe dans 40 o/o des cas de castration chirurgicale, chez la femme, peut être considérée comme le résultat d'un ralentissement des fonctions thyroïdiennes.

Certains auteurs se sont demandé, toutefois, si ce que l'on entend par période d'activité sexuelle n'est pas simplement une apparence et s'il n'y a pas à ce moment plutôt déficit qu'exagération sécrétoire des hormones génitales (Engelhorn). Ils prétendent que la castration, la grossesse, la menstruation, témoins d'une hypoplasie ovarienne, déterminent des modifications identiques de la glande thyroïde, et que c'est le corps jaune qui en est le facteur responsable. Pourtant, expérimentalement, Hallion, en 1907, a observé une congestion active de la thyroïde en injectant au chien de l'extrait d'ovaire et en enregistrant les modifications de la glande par un procédé pléthysmographique ; l'injection de corps jaune agit d'ailleurs de même. La théorie, d'après laquelle la thyroïde et les ovaires agissent en sens opposés, ne paraît donc pas exacte. Contrairement à Silvestry, qui considérait l'ablation des glandes sexuelles comme un moyen de préserver les femelles des accidents de la thyroparathyroïdectomie, d'autres auteurs ont montré que cette opération ne modifie en rien l'évolution de la cachexie thyréoprive (Purpura). D'ailleurs, la thyroïdectomie chez l'animal jeune s'accompagne d'un arrêt de développement des ovaires et d'une atrésie folliculaire, que Parhon et Goldstein n'ont pourtant pas retrouvés chez le lapin. Mais l'étude des modifications, que les anomalies de la thyroïde peuvent imprimer aux glandes génitales, est encore incomplète, et on ne peut préciser les altérations de structure ou de fonction des différents éléments de ces glandes : il est possible, par exemple, que la thyroïdectomie entraîne une suractivité de la glande interstitielle (Pende).

Chez l'homme, testicule et thyroïde réagissent aussi l'un sur l'autre. On a même soutenu que les rapports de la thyroïde avec le testicule étaient inverses de ceux que cette glande offre avec l'ovaire ; mais cette opinion est due à une interprétation inexacte des faits : on note l'hypertrophie passagère du corps thyroïde chez les jeunes garçons. La castration testiculaire, comme l'ovarienne, s'accompagne de signes d'hypothyroïdie ; si elle est faite dans le jeune âge, elle détermine l'accumulation de la graisse : les eunuques sont gras, leur appétit est faible, leur urine pauvre en urée : les mêmes troubles surviennent après la castration chez les femmes jeunes. Chez le lapin mâle, l'irradiation de

la glande détermine une diminution de l'appétit sexuel (1). Chez le chien thyroïdectomisé, on trouve une surcharge graisseuse des testicules et une diminution de la spermatogenèse, bien que ces chiens aient pu encore féconder des femelles (2).

En clinique humaine, on observe l'insuffisance des glandes génitales dans le myxœdème aussi bien que dans le goitre exophtalmique. Dans les deux cas, chez l'homme, on note la diminution de l'instinct sexuel et même parfois l'impuissance. Chez la femme, dans 82 o/o des cas de maladie de Basedow d'après Biedl, les règles sont courtes et peu abondantes ou même manquent complètement ; dans le myxœdème, la suppression des règles est habituelle ; pourtant dans l'hypothyroïdie bénigne, l'hémorragie menstruelle est souvent prolongée, et bien des métrorragies, que n'explique pas un utérus, parfois un peu gros et dur, mais sans lésions anatomiques, relèvent d'une insuffisance thyroïdienne légère (Sehrt) (3). Mais, dans le déterminisme de ce phénomène, intervient l'action, encore mal connue, de la sécrétion thyroïdienne sur la coagulation sanguine. D'ailleurs, bien des faits restent encore inexpliqués et on a vu la maladie de Basedow apparaître après ovariotomie et, dans d'autres cas, guérir par la castration ovarienne.

Ainsi, les deux glandes, thyroïde et génitale, retentissent l'une sur l'autre ; pour que l'une fonctionne normalement, il faut que l'autre donne des signes suffisants d'activité. C'est de cette façon qu'on peut expliquer le syndrome décrit par Gandy sous le nom d'*infantilisme réversif* de l'adulte ou *infantilisme tardif*; la déficience des sécrétions thyroïdiennes, démontrée non seulement par la clinique, mais aussi par l'anatomie pathologique, qui montre une sclérose inflammatoire de la glande, a entraîné l'atrophie des testicules, sans doute en état de résistance amoindrie, par suite d'une atteinte inflammatoire antérieure, notée dans toutes les observations.

XI

PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE GÉNÉRALE DE LA GLANDE THYROIDE

TROUBLES DE L'EXCRÉTION. TROUBLES DE LA SÉCRÉTION

Pendant longtemps, on a considéré que les seuls troubles attribuables à une altération de la thyroïde étaient ceux liés à l'augmentation de volume

(1) Coulaud. *Soc. Biologie*, 1923, t. I, p. 20.

(2) Alquier et Theuveny. Etat des testicules des chiens ayant subi diverses extirpations partielles de l'appareil thyro-parathyroïdien. *Soc. Biologie*, 11 avril 1908, p. 663.

(3) Serth. *Munch. Med. Woch.*, 1913, n° 18, p. 961.

de la glande et que l'on rattachait à la compression des organes voisins, paquet vasculo-nerveux du cou, trachée et sympathique cervical. La découverte du rôle sécrétoire de la glande vint modifier complètement les idées jusque-là en cours ; on s'aperçut que même les accidents cardiaques, qui apparaissent chez les goitreux, ne sont pas, le plus souvent, en rapport avec le volume atteint par la glande, que la compression n'est pas toujours démontrée, que d'ailleurs la glande a toute facilité pour se développer en avant, que ce n'est que, quand elle plonge dans le médiastin, qu'elle rencontre un anneau osseux capable de la repousser en arrière et de l'appliquer contre les organes, qui du cou passent dans la poitrine, et que, sauf dans les cas, somme toute assez rares, de goitre volumineux et induré à marche extensive, la compression ne joue qu'un rôle restreint et bien souvent nul dans la production des troubles fonctionnels, liés aux altérations thyroïdiennes. Aussi, en laissant de côté les phénomènes dus à la compression, qui sont ici ce qu'ils sont ailleurs, peut-on dire que la physiologie pathologique de la thyroïde se résume dans l'étude des modifications de l'excrétion et de la sécrétion des produits thyroïdiens.

L'histo-physiologie montre, comme nous l'avons vu antérieurement, que la glande thyroïde a une double sécrétion : l'une, qui s'échappe par le pôle acineux de la cellule, a la valeur d'une sécrétion externe ; l'autre, véritablement endocrine, qui sort par le pôle vasculaire passe directement dans les vaisseaux. La première, ou sécrétion colloïde, s'accumule dans les acini sécréteurs, qui ainsi distendus forment les alvéoles de la glande ; elle est reprise ensuite, au fur et à mesure des besoins, par les lymphatiques, qui la conduisent dans le torrent sanguin. Pour que ce deuxième temps ait lieu, il faut que les éléments de la paroi vésiculaire s'écartent, afin que la communication s'établisse entre la lumière de l'alvéole et les espaces lymphatiques avoisinants. Il y a donc un temps d'excrétion pour la matière colloïde, temps qui n'existe pas pour les produits qui, au sortir de la cellule, rencontrent immédiatement le capillaire sanguin.

1° ***Troubles de l'excrétion.*** — Normalement, les alvéoles glandulaires contiennent toujours une certaine quantité de matière colloïde, qui les maintient dans un état de distension, plus marqué chez l'adulte que chez l'enfant. Dans les cas pathologiques, l'excrétion peut être troublée, soit qu'elle se trouve accélérée ou, au contraire, retardée, sinon complètement entravée.

Elle est accélérée, quand la glande a été soumise à l'action de la pilocarpine ou de l'iode ; c'est là une constatation histologique, fournie par l'expérimentation, et dont on ne peut actuellement rapprocher aucun phénomène pathologique, sinon peut-être la rareté de la colloïde dans la maladie de Basedow.

Quand elle est entravée, elle distend de plus en plus les alvéoles, puisque la glande est à elle-même son propre réservoir. La cause, qui déter-

mine cet arrêt de l'excrétion, peut agir sur tous les alvéoles ou seulement sur un groupe limité d'entre eux. Dans le premier cas, la glande entière est augmentée de volume, d'une consistance uniformément molle, peu élastique. C'est ce qui constitue le goitre simple, regardé par certains auteurs comme une réaction de l'organisme en présence d'un défaut d'iode, l'accumulation de colloïde ayant pour but d'augmenter les dépôts iodés, nécessaires à l'élaboration de la thyroxine. Cette variété de goitre, endémique dans les régions où l'eau est faiblement iodée, pourrait être évitée par l'administration préventive d'iode. Pourtant, une telle origine du goitre endémique n'est pas admise par tous les auteurs ; mais, si certains tiennent pour d'autres carences ou un germe infectieux, rien ne permet cependant d'infirmer le rôle classique attribué à l'iode, et le Congrès de la commission suisse du goitre (Berne, 24-27 août 1927) n'a pas apporté de solution définitive à cette question.

Ce goitre simple ne s'accompagne d'aucun signe pouvant être rapporté à un trouble de la sécrétion thyroïdienne ; le métabolisme basal en particulier est normal ; s'il est parfois un peu diminué, cette diminution ne dépasse pas 8 o/o. Dans les régions où règne l'endémie crétino-goitreuse, le goitre colloïde s'accompagne souvent d'un état crétinoïde, mais alors on trouve d'autres lésions de la glande, qui expliquent la déficience fonctionnelle, et il est à remarquer que le crétin complet n'est jamais goitreux.

Quand l'obstacle à l'évacuation de la colloïde est limité à un alvéole ou à un petit groupe d'alvéoles voisins, un kyste colloïde se développe, qui forme une tumeur dure, rénitente, facilement énucléable : ce kyste peut s'accroître de telle sorte qu'il envahit le médiastin et devient plongeant. Il ne s'accompagne pas de troubles sécrétoires, sauf parfois d'une légère diminution du métabolisme basal, qui ne dépasse pas 5 o/o.

2° ***Troubles de la sécrétion.*** — La sécrétion thyroïdienne peut être modifiée en quantité et aussi en qualité. Si, comme nous avons cherché à le montrer et comme on a tendance à l'admettre aujourd'hui, la thyroïde sécrète divers produits, il faut reconnaître que ces différentes sécrétions ne sont pas exactement solidaires les unes des autres ; ainsi, dans les cas où les constatations histologiques indiquent une exagération de la fonction colloïde, on ne trouve pas l'aspect observé habituellement dans l'hyperthyroïdie, et inversement, quand il y a hyperplasie diffuse avec des phénomènes attribuables à une sécrétion exagérée, la colloïde est en quantité normale ou même diminuée.

Troubles quantitatifs : athyroïdie, hypothyroïdie, hyperthyroïdie. — L'extirpation de la glande thyroïde donne lieu à un ensemble symptomatique bien connu chez les animaux et même aussi chez l'homme, puisque, à une certaine époque, les chirurgiens, ignorant alors comme les physiologistes le rôle si important de la glande dans l'économie, se sont crus autorisés à en faire l'ablation complète, lorsqu'elle était le siège d'un

goitre gênant par son volume ou simplement disgracieux. Bien plus, la preuve cruciale que les phénomènes observés à la suite de cette opération sont bien dus à la carence thyroïdienne, est fournie par les résultats obtenus par l'administration d'extrait thyroïdien ou par la greffe de fragments de la glande, qui les fait régresser ou disparaître. L'*athyroïdie* complète a donc une symptomatologie précise, sur laquelle aucune discussion n'est possible.

Puisque la carence thyroïdienne absolue donne lieu à un ensemble symptomatique toujours le même, on paraît être en droit de penser qu'une diminution de la sécrétion, en rapport avec une lésion limitée de la glande, se traduira par une symptomatologie rappelant d'une façon atténuée celle de l'athyroïdie. C'est ce qu'ont admis les cliniciens, qui ont décrit les formes frustes du myxœdème et l'*hypothyroïdie chronique bénigne*. Ils se sont crus d'autant plus autorisés à le faire que l'opothérapie thyroïdienne a permis, dans beaucoup de cas, d'améliorer, sinon de guérir ces malades. Mais le professeur Gley a fait remarquer que, expérimentalement, la notion d'hypothyroïdie n'a pas de base certaine ; pour la thyroïde, comme pour les autres glandes endocrines, il suffit de laisser en place une petite portion du tissu pour que les accidents de carence thyroïdienne ne se montrent pas. Avec Pézard, il a établi la loi du « tout ou rien » ou « du minimum efficace », d'après laquelle une quantité de tissu endocrine exactement mesurée, par exemple 0,50 pour le testicule, greffée sur un coq châtré, est suffisante pour faire régresser les symptômes attribuables à la castration, tandis qu'une quantité inférieure n'a aucun effet. Cette loi a été vérifiée pour d'autres glandes endocrines. Elle ne vaut pas, d'après l'avis de M. Gley lui-même, pour les sécrétions de substances pondérables, comme celle du glycose ou de l'urée par le foie ; elle vaut seulement pour les hormones, corps qui, à petites doses, déterminent des effets considérables, non proportionnés à leur masse. Il y a donc pour la thyroïde, comme pour les autres glandes, une sécrétion de luxe, qui peut être supprimée sans dommage pour l'organisme, et ainsi, la notion d'hypothyroïdie ne se trouve pas justifiée. Pourtant, comme l'un de nous (1) l'a fait remarquer, les faits n'ont pas toujours la rigueur que leur attribue M. Gley ; en ce qui concerne le pancréas par exemple, on décrit sous le nom de diabète de Sandmeyer un diabète consécutif à l'extirpation incomplète de la glande, qui peut n'apparaître que quelque temps après l'opération et qui semble en rapport avec des modifications du fragment laissé en place. De même, on peut supposer qu'une glande comme la thyroïde, dont la sécrétion de luxe aura été supprimée par une première lésion, et cela bien entendu sans dommage aucun pour l'organisme, ait par moments, sous l'influence de causes secondes, une sécrétion abaissée au-dessous du minimum efficace, ce qui entraîne alors, au moins passagèrement, l'apparition de symptô-

(1) Marcel Garnier. Sur les notions d'insuffisance et de suractivité glandulaires en physiologie pathologique. *Presse médicale*, 1926, n° 6, p. 81.

mes d'insuffisance thyroïdienne. Bien plus, la notion établie par MM. Gley et Pézard a été contestée par d'autres expérimentateurs : MM. Brouha et Simonnet ne l'ont pas vérifiée pour la folliculine (1) et M. J. Benoit la conteste même pour l'hormone testiculaire, qui n'agirait pas comme un catalyseur; pour lui, il n'y a pas une sécrétion de luxe, mais un parenchyme de luxe (2).

Pour ce qui est de l'argument tiré des bons effets thérapeutiques de la médication thyroïdienne, dans les cas rapportés à l'hypothyroïdie, on en a contesté la valeur, en soutenant qu'un extrait organique peut avoir une action pharmacodynamique favorable, même en dehors de toute thérapeutique de substitution. Sans doute, ce serait s'appuyer sur une base bien fragile que de se contenter de cette seule condition ; mais, quand un symptôme appartient à la série des phénomènes habituellement constatés à la suite de l'ablation de la thyroïde, s'il est de plus contrebattu efficacement par l'opothérapie, on est en droit de l'attribuer avec quelque raison à la carence thyroïdienne. On voit donc que, sous certaines conditions bien définies, on ne doit pas rejeter la notion d'hypothyroïdie. Expérimentalement, l'un de nous a pu, avec le professeur Roger, réaliser chez le chien, en injectant par une artère thyroïdienne une solution hydro-alcoolique de naphtol, une hypothyroïdie passagère ; sous l'influence du poison, la sécrétion fut abaissée momentanément au-dessous du minimum efficace ; des symptômes de myxœdème apparurent, qui régressèrent dans la suite, sans doute grâce à la guérison des lésions et peut-être à une hypertrophie compensatrice.

Les phénomènes apparaîtront encore plus complexes, si l'on considère que la carence thyroïdienne ne se manifeste pas toujours par le syndrome complet de l'athyroïdie, mais qu'elle peut être partielle et ne donner lieu qu'à quelques-uns des troubles qui le composent. La pluralité des sécrétions glandulaires explique, de façon simple, cette dissociation des phénomènes. On peut aussi supposer, avec le Professeur Gley, que l'hormone thyroïdienne présente des seuils d'activité différents dans ses divers champs d'action : à l'appui de cette hypothèse, on peut citer les résultats obtenus en 1924 par Drzewicki qui, donnant à des têtards de très petites doses d'extrait thyroïdien, a vu la peau seule se métamorphoser.

La sécrétion thyroïdienne peut être augmentée en quantité : c'est ce qui constitue l'*hyperthyroïdie*. La possibilité en est démontrée par l'action de l'extrait thyroïdien sur l'organisme de l'homme et des animaux ; cette action a été confirmée par différents auteurs, depuis les premières recherches de Ballet et Enriquez chez le chien, le singe et le lapin et les premières constatations de Béclère chez l'homme. Or il se trouve que les

(1) Brouha et Simonnet. La folliculine et la loi du tout ou rien chez les femelles impubères et chez les adultes. *C. R. de la Soc. de Biologie*, 23 juillet 1927, pp. 684 et 686.

(2) Benoit. Etude de l'action de l'hormone testiculaire. *Soc. de Biol. de Strasbourg*, 8 juillet 1927, *in C. R. de la Soc. de Biologie*, 1927, pp. 784, 787, 790.

symptômes observés dans ces cas, tachycardie, amaigrissement, tremblement, glycosurie, font partie justement des phénomènes qui caractérisent le goitre exophtalmique ou maladie de Basedow. L'exophtalmie elle-même a pu être reproduite par Iscovesco chez le lapin au moyen d'un lipoïde extrait de la glande. Une curieuse remarque de Rist et Weiss montre bien que la sécrétion thyroïdienne normale, arrivant en excès dans la circulation, est capable de déterminer des symptômes de même ordre. Ces auteurs ont vu apparaître, chez des sujets soumis à un examen trachéo-bronchoscopique et dans les heures qui suivent cet examen, de la tachycardie, du tremblement, un élargissement de la fente palpébrale et le signe de Græfe. Tous ces symptômes disparaissent le lendemain ; ils sont dus probablement à l'expression de la glande, provoquée par la position de la tête pendant l'examen, et au passage dans la circulation d'une quantité exagérée de suc thyroïdien.

Pourtant, dans les conditions de la clinique courante, il semble que ce soit une sécrétion thyroïdienne plus ou moins modifiée qui pénètre dans le sang.

Troubles qualitatifs : dysthyroïdie, thyréotoxicose. — Certaines constatations histologiques montrent que, sous des influences pathologiques, la matière colloïde est modifiée : c'est ainsi qu'elle peut apparaître plus fluide et plus ductile qu'à l'état normal dans les maladies infectieuses ; parfois elle a perdu son aspect homogène et est devenue finement granuleuse. Cette apparence semble indiquer une élaboration hâtive et une sécrétion plus rapide que dans les conditions physiologiques. Parfois, l'aspect est encore plus profondément modifié : dans certains alvéoles la matière colloïde est fragmentée en grains irréguliers, prenant mal les colorants et ne devenant pas rose par l'éosine.

La colloïde est la seule sécrétion thyroïdienne qui soit reconnaissable au microscope ; les autres ne peuvent être appréciées que par leur action sur l'organisme. Or cette action diffère suivant la cause qui est à l'origine des accidents, pouvant être imputés à l'hyperthyroïdie. Ainsi, l'hyperplasie diffuse de l'épithélium alvéolaire, constant dans la maladie de Basedow, engendre la tétrade symptomatique bien connue : goitre, tachycardie, exophtalmie, tremblement, auxquels il faut joindre une hypertension modérée et une élévation marquée du métabolisme basal, élévation d'ailleurs instable et présentant des rémissions spontanées, tandis que l'adénome thyroïdien, qui se développe souvent dans un goitre colloïde, donne lieu à une tachycardie moins marquée, à une hypertension artérielle plus considérable, à une pression différentielle plus élevée, à une augmentation du métabolisme basal moins forte et plus constante et n'entraîne ni exophtalmie, ni tremblement, ni éclat particulier, ni fixité du regard ; l'état psychique diffère aussi de celui qui caractérise la maladie de Basedow ; l'inquiétude est plus marquée et donne à la physionomie une expression de souci et d'angoisse, qui, à elle seule, suffit à faire songer à l'adénome toxique (Dautrebande et Lemort) ; les accidents cardiaques sont, dans ces

cas, que l'on qualifie parfois de goitre *basedowifié*, prédominants et l'arythmie complète (1) est plus fréquente. Ainsi, bien qu'ayant de nombreuses analogies, ces deux syndromes n'ont pas une identité complète. Ce n'est pas un suc thyroïdien normal, qui, dans les deux cas, est rejeté en excès dans le sang, c'est une sécrétion plus moins modifiée et peut-être plus altérée dans le cas de l'adénome que dans celui du goître exophtalémique. Aussi est-il préférable d'employer pour désigner ces faits, au lieu du terme d'hyperthyroïdie, celui de *thyréotoxicose* proposé par Stock. On devra décrire par suite différentes formes de thyréotoxicose, reliées entre elles par un caractère commun, l'action des faibles doses d'iode, action favorable au début et amenant la régression des symptômes et en particulier la diminution de la tachycardie, mais déterminant, si elle est trop prolongée, une aggravation secondaire d'autant plus rapide et plus accusée que le cas est plus sérieux. C'est, d'ailleurs, l'administration trop longtemps continuée de l'iode, qui paraît responsable de la survenue d'accidents toxiques, chez un individu porteur d'un goitre colloïde avec adénome jusque-là bien supporté (Iod-Basedow de Kocher).

Les sécrétions thyroïdiennes viciées n'interviennent pas seulement en liaison avec l'hyperthyroïdie, elles peuvent se révéler aussi dans des cas d'hypothyroïdie manifeste. C'est ainsi que Samuel Chaitan de Berne) a montré qu'une thyroïdectomie partielle, faite chez un crétin, avait parfois une influence favorable sur l'état général et l'aptitude au travail ; comme on ne peut pas toujours attribuer à une décompression du parenchyme restant l'effet favorable obtenu, on est forcé d'admettre que la résection a soustrait des sécrétions nuisibles aux fonctions thyroïdiennes normales.

La notion d'intoxication intervient encore, d'une tout autre façon, dans la physiologie pathologique des syndromes thyroïdiens. L'action du sérum d'animal éthyroïdé est souvent remarquable pour combattre les phénomènes déterminés par l'hyperthyroïdie. L'un de nous a observé récemment une malade atteinte d'un syndrome de Basedow typique, avec paraplégie de Charcot, qui fut rapidement améliorée par le sérum de chèvre éthyroïdée et présenta même, au bout de quelques semaines de traitement, une infiltration myxœdémateuse des téguments. De tels faits, d'ailleurs, ne sont pas exceptionnels et P. E. Weill a rapporté l'observation d'une malade, atteinte de métrorragies graves, qui guérit par l'emploi du même sérum. On est donc conduit à admettre que le sérum d'un animal thyréoprive n'est pas seulement carencé en hormones, mais qu'il contient une substance toxique particulière. C'est cette même notion, qui permet de comprendre la curieuse observation rapportée par Spolverini : une nourrice, saine d'apparence, mais porteuse d'un léger goitre, rendit successivement myxœdémateux deux nourrissons, parfaitement bien constitués à leur naissance. Or, les sécrétions thyroïdiennes passent dans le lait, ce qui explique que les signes du myxœdème congénital ne se mani-

(1) Lian, Lyon-Caen et Pollet. Arythmie complète, insuffisance cardiaque et corps thyroïde. *Presse médicale*, 8 janvier 1927.

festent qu'après le sevrage. Par ailleurs, chez un enfant normal allaité au lait stérilisé, la thyroïde est suffisante pour empêcher le myxœdème de se montrer. Si ce syndrome est survenu chez les nourrissons, dont l'histoire a été rapportée par Spolverini, c'est que le lait de la nourrice ne présentait pas seulement un déficit en hormone thyroïdienne, mais qu'il contenait une substance capable d'entraîner le myxœdème, soit qu'il s'agisse d'une sécrétion viciée, soit qu'on doive invoquer la cause même du goitre existant chez la nourrice qui, passant dans le lait, serait allé léser à son tour la thyroïde des nourrissons ; l'administration d'extrait thyroïdien eut vite fait de faire disparaître les troubles observés chez les enfants.

Une expérience du physiologiste Ascher (de Berne), relatée par M. Gley, montre bien l'existence d'une substance toxique dans le sérum des animaux éthyroïdés. Les rats, auxquels on a enlevé la thyroïde, supportent l'air raréfié beaucoup plus longtemps que les rats normaux ; ils ont une sensibilité diminuée au défaut d'oxygène. Inversement, les rats, qui ont reçu une préparation de thyroïde, résistent moins longtemps ; ils ont une sensibilité augmentée au défaut d'oxygène. Or l'injection à des rats de sang, provenant de malades atteints de la maladie de Basedow, augmente la sensibilité de ces animaux au défaut d'oxygène, et, au contraire, l'injection du sang de crétin nain, c'est-à-dire d'individu présentant des troubles profonds du développement, tenant à de graves altérations de la thyroïde, diminue cette sensibilité ; l'expérience faite avec le sang de quatre crétins différents a donné ce résultat trois fois. Mais, fait intéressant constaté par Branovacky, cette propriété du sang dans la maladie de Basedow est neutralisée par le sang de crétin nain. On peut conclure de cette expérience qu'il y a dans ce sang une substance particulière, qui s'oppose à l'excès de produit thyroïdien circulant.

Le sérum des individus présentant des phénomènes relevant de l'hyperthyroïdie jouit, d'ailleurs, de propriétés physico-chimiques spéciales, que l'on peut mettre en évidence par la réaction de Kottmann. Celle-ci consiste à étudier à l'aide des sels d'iodure d'argent colloïdal le pouvoir de dispersion du sérum sanguin, que l'on apprécie par la photosensibilité. D'après Kottmann, le sérum des sujets atteints de la maladie de Basedow donnerait un état de dispersion très fine et son pouvoir serait anormalement élevé ; inversement, le sérum d'un sujet atteint de goitre disperserait le sel beaucoup moins que celui d'un sujet sain (1). Mais d'après beaucoup d'auteurs, cette réaction est infidèle et inconstante, et elle donne des résultats tellement incertains qu'on ne peut les utiliser avec quelque sécurité (2).

(1) Kottmann. Kolloidchemische untersuchungen ueber Schilddrusen Probleme. *Schwz. med. Woch.*, 1920, n° 50, pp. 644-651.

(2) G. Etienne, G. Richard, Krall et F. Claude. A propos d'un nouveau test du fonctionnement thyroïdien. La réaction de Kottmann. *Revue française d'Endocrinologie*, 1926, p. 175.

XII

PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE DES SYNDROMES THYROIDIENS

Trois syndromes résument les troubles fonctionnels de la glande thyroïde : le myxœdème, le goitre, la maladie de Basedow.

Myxœdème. — Le myxœdème congénital, dû à l'agénésie de la glande thyroïde, et le myxœdème opératoire, consécutif à l'ablation chirurgicale de la glande, sont facilement rattachés à leur cause : la physiologie pathologique en est certaine ; leur symptomatologie bien connue, semblable à celle qu'entraîne chez les animaux l'extirpation expérimentale de la glande, permet de fixer avec certitude quels sont les phénomènes résultant de la carence thyroïdienne.

Le myxœdème acquis de l'enfant et celui de l'adulte ne diffèrent par aucun symptôme essentiel des formes précédentes ; pourtant, dans la forme de l'enfant, l'infiltration cutanée est franchement moins marquée que dans la variété congénitale ; la croissance s'arrête au moment où les phénomènes pathologiques commencent à se montrer ; la puberté ne se fait pas : c'est le tableau de l'*infantilisme myxœdémateux*, décrit par Brissaud. Dans la forme juvénile, la dystrophie tégumentaire est aussi peu accentuée ; si les caractères sexuels secondaires se sont déjà développés, on observe une certaine régression de la fonction génitale, disparition des règles chez la jeune fille, diminution de l'appétit sexuel chez le jeune garçon. Ces cas sont dus à l'atrophie complète de la glande ; Achard et Saint-Girons en ont rapporté un exemple démonstratif : il s'agissait dans leur observation d'un myxœdème post-morbilleux, ayant débuté à l'âge de 12 ans ; la thyroïde était remplacée par du tissu cellulo-adipeux, tandis que les parathyroïdes étaient intactes (fig. 8 et 9).

Dans le myxœdème acquis de l'adulte, des troubles cardiaques apparaissent parfois, dont l'explication ne peut être donnée avec certitude. Ce sont, en particulier, des accidents d'angine de poitrine, qui sont aggravés par l'opothérapie, quand ils coïncident avec l'hypertension artérielle (Abrami, Brulé et Heitz) (1), ou au contraire guéris par l'extrait thyroïdien, quand ils accompagnent l'hypotension (Laubry, Mussio-Fournier et Walser) ; c'est encore la dilatation du cœur (Eppinger, Laubry et Mussio-Fournier) ou des phénomènes d'arythmie complète ou d'insuffisance cardiaque. Si certains de ces symptômes peuvent s'expliquer par des

(1) Abrami, Brulé et Heitz. Deux cas d'angine de poitrine avec myxœdème ; aggravation de l'hypertension par l'opothérapie. *Bull. de la Soc. méd. des hôpitaux*, 8 mai 1925, p. 712.

lésions secondaires ; comme par exemple l'athérome aortique, fréquent dans l'insuffisance thyroïdienne, ou par des lésions concomitantes, dues au même agent qui a provoqué l'affection thyroïdienne ou à toute autre cause, chez un adulte ayant déjà subi de multiples assauts morbides, d'autres rappellent les phénomènes de thyréotoxicose, observés dans les goitres avec adénome toxique, et on peut se demander si, dans ces glandes malades et en partie détruites, certaines cellules ne peuvent pas se mettre à proliférer suivant le type adénomateux et à sécréter des produits nocifs.

Dans ces cas, en effet, la thyroïde n'est pas toujours complètement disparue ; ainsi dans une observation rapportée par Sainton et Rathery, la thyroïde indurée et sclérosée pesait encore 12 grammes ; mais l'hypo-

Fig. 8 et 9. — Facies myxœdémateux : noter à la fois l'état des téguments et le caractère inexpressif du visage. Malade du service du Dr Garnier (Lariboisière).

physe était remplacée par une tumeur kystique du volume d'une mandarine et remplie d'un liquide hémorragique ; dans un cas de Pisenti et Viola la thyroïde était strumeuse et la pituitaire était hypertrophiée et scléro-kystique. Peut-être, chez ces malades, l'existence de lésions hypophysaires a-t-elle contribué à la production du syndrome, d'autant plus que quand on réfléchit au peu d'activité de la thyroïde chez l'adulte, on est étonné qu'une lésion, qui ne diminue le poids de la glande que de moitié, puisse entraîner l'apparition du myxœdème.

Le myxœdème endémique ou crétinisme mérite aussi une mention spéciale. Il peut ne se différencier en rien du myxœdème habituel, quand il apparaît chez un enfant de goitreux ; alors la thyroïde est atrophiée ou absente ; mais chez les goitreux, l'infiltration myxœdémateuse manque, les troubles squelettiques sont moins régulièrement répartis et souvent

dyssymétriques, les troubles intellectuels, dont on distingue trois degrés selon que l'individu est un crétin, un semi-crétin ou un crétineux, ne vont pas toujours de pair avec les altérations somatiques ; enfin l'extrait thyroïdien, si actif dans le myxœdème congénital, est ici souvent inopérant.

Dans ces cas, les perturbations anatomo-pathologiques de la glande prouvent que la sécrétion thyroïdienne n'est pas complètement absente ; le tableau clinique paraît extérioriser moins un déficit global qu'une déficience irrégulière et partielle ; enfin l'absence d'amélioration par l'extrait glandulaire, l'évolution à peu près fatale viennent encore à l'appui de cette conception qu'il s'agit moins là d'une carence que d'une viciation sécrétoire.

Fig. 10. — Goitre basedowifié chez une femme de 52 ans. Le goitre apparu à l'âge de 31 ans ne s'est accompagné de phénomènes toxiques qu'à l'âge de 49 ans.

On a décrit au myxœdème des formes frustes et des formes partielles. Les premières correspondent à l'*hypothyroïdie bénigne chronique*, décrite par Hertoghe (1) chez l'enfant et chez l'adulte ; alors l'infiltration myxœdémateuse fait défaut ; l'ensemble des symptômes indique un ralentissement des fonctions, qui rappelle ce que l'on observe dans le myxœdème congénital, mais d'une façon atténuée. Ces syndromes, pour être rattachés avec certitude à la déficience thyroïdienne, auraient besoin d'être complétés par la détermination du métabolisme basal et de la tolérance pour les sucres, qui sont des phénomènes liés d'une façon certaine au maintien de la sécrétion thyroïdienne. On peut en dire autant pour les *myxœdèmes partiels* de Brissaud. On conçoit sans doute que, suivant les prédispositions antérieures ou les lésions concomitantes, la diminution de la sécrétion thyroïdienne fasse sentir ses effets sur un organe ou un appareil à l'exclusion des autres, mais il faudrait prouver que le minimum efficace de l'hormone thyroïdienne n'est pas le même pour les différents tissus sur lesquels porte son action, et cette preuve n'a pas été donnée jusqu'ici avec certitude.

Goitre. — Le goitre est constitué par l'augmentation de volume de la glande thyroïde. Celle-ci peut être due à l'accumulation de la matière colloïde dans les vésicules ou à la prolifération de l'épithélium alvéolaire, d'où deux grandes variétés de goitre : le goitre colloïde et le goitre

(1) Hertoghe. De l'hypothyroïdie chronique bénigne, *Nouvelle iconographie de la Salpêtrière*, 1899.

parenchymateux. Le goitre peut être simple, c'est-à-dire sans retentissement sur l'organisme, ou compliqué de symptômes indiquant soit la déficience, soit l'exagération, avec le plus souvent viciation, des sécrétions thyroïdiennes. Nous avons déjà décrit ces différentes variétés dans le chapitre précédent. On peut les ranger de la façon suivante en modifiant légèrement la classification proposée par Dautrebande (1).

1° Goitre colloïde simple. — C'est celui qui apparaît chez les jeunes filles de 15 à 20 ans et disparaît vers 25 ans ; la guérison en est souvent hâtée par le mariage (fig. 10).

2° Goitre kystique. — Un kyste colloïde plus ou moins volumineux peut se développer sur un goitre colloïde antérieur et même devenir plongeant. Cette variété, comme la précédente, ne s'accompagne pas de perturbations dans l'organisme.

3° Goitre colloïde avec crétinisme. — Cette forme ne se rencontre que dans les pays où règne l'endémie crétino-goitreuse ; elle s'accompagne de symptômes plus ou moins marqués d'hypothyroïdie, mais l'infiltration myxœdémateuse manque, sauf si la thyroïde est complètement atrophiée. La structure du goitre indique une simple hyperplasie thyroïdienne (2), constatation qui ne manque pas de soulever des problèmes difficiles. Il est curieux de rapprocher le goitre endémique, qui offre grossièrement la structure d'une glande normale, à lobules plus nombreux ou plus gros, à follicules plus volumineux, et le goitre exophtalmique, qui montre celle d'une thyroïde en hyperplasie compensatrice.

4° Goitre colloïde avec adénome. — L'adénome se développe ordinairement sur une thyroïde déjà atteinte de goitre colloïde simple. Plus le goitre est développé et plus âgée est la malade, plus la glande a de chances de contenir des adénomes. Ceux-ci forment de petites nodosités dures, dont le volume atteint parfois celui d'un œuf de pigeon. Ils peuvent ne pas s'accompagner de phénomènes toxiques ; mais souvent, parfois sous l'influence d'un traitement iodé trop prolongé, ils entraînent des accidents attribuables à la thyréotoxicose, accidents qui peuvent revêtir une forme bénigne ou une forme grave.

La forme bénigne est caractérisée par un certain degré d'amaigrissement, des palpitations, un essoufflement modéré, une tachycardie ne dépassant pas 100 pulsations à la minute, enfin une augmentation du métabolisme basal atteignant 18 o/o (fig. 10). Dans la forme grave, l'amaigrissement est rapide, la faiblesse générale accentuée, le métabolisme basal est augmenté de 40 à 50 o/o ; il n'y a pas d'exophtalmie, mais la

(1) Dautrebande. La classification physio-pathologique des goitres, *Presse médicale*, 22 janvier 1927, p. 97.

(2) Aschoff. *Zur Anatomie des Kropfes*. Congrès de Berne, août 1927.

physionomie exprime le souci et parfois l'angoisse ; la tachycardie monte à 120, il y a des extra-systoles, souvent de l'arythmie complète, enfin de l'ictère.

5° Goitre avec hyperplasie diffuse. — C'est une variété de goitre parenchymateux ; elle constitue le substratum anatomique de la maladie de Basedow.

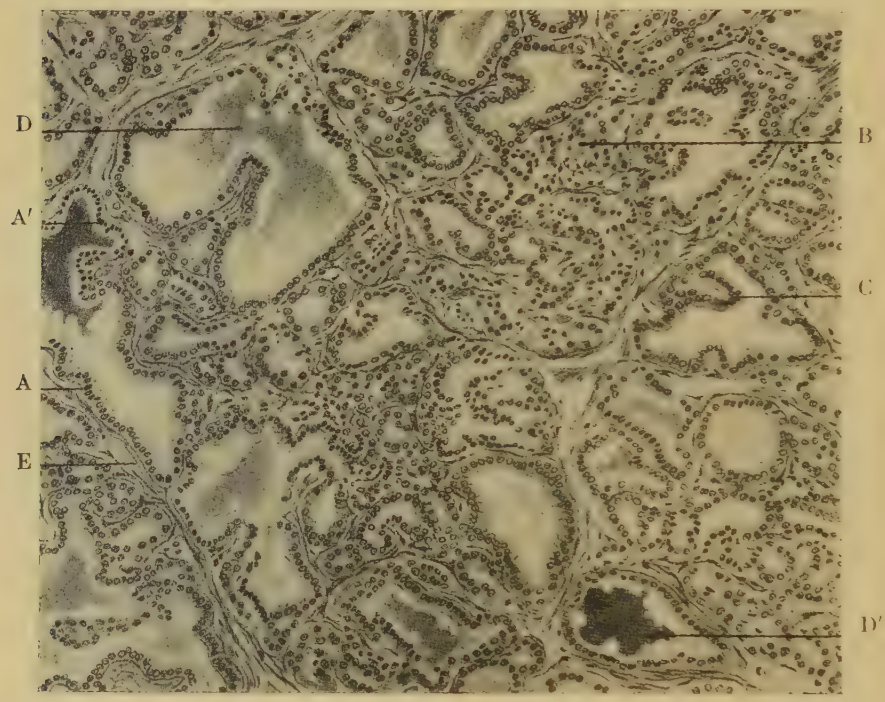


Fig. 11. — Coupe d'une thyroïde provenant d'une femme jeune, atteinte de maladie de Basedow typique (hémithyroïdectomie, guérison opératoire) (d'après Roussy et Clunet).

A, cellules épithéliales cylindriques très hautes, à noyaux très clairs,
A', cellules épithéliales cubiques à noyau foncé ; aspect de thyroïde normale,
B, travées épithéliales pleines,
C, végétation papillomateuse intra-acineuse,
D, colloïde pâle et ductile, entre les cellules sécrétantes et le centre de la plaque colloïde,
D', colloïde plus foncée, se rapprochant par ses réactions colorantes de la colloïde normale,
E, stroma conjonctif adulte grêle.

Maladie de Basedow. — La maladie de Basedow, ou goitre exophtalmique, est une affection caractérisée anatomiquement par l'hyperplasie diffuse de l'épithélium alvéolaire (fig. 11) ; la spécificité histologique des

lésions est telle qu'on peut faire le diagnostic de l'affection sur le vu d'une coupe microscopique (Roussy) (1). Cette affection se traduit cliniquement (fig. 12) par un ensemble symptomatique généralement attribué à l'hyperthyroïdie. Bien des arguments militent en faveur de cette conception. En effet, la clinique montre que beaucoup de symptômes de cette maladie s'opposent à ceux du myxœdème : ainsi fait le goitre à l'atrophie thyroïdienne, l'irritabilité psychique à l'apathie, le tremblement à l'immobilité et à la fatigabilité du myxœdémateux, la sensation de chaleur à la cryesthésie, la rougeur de la face à la pâleur livide, l'hyperglycémie alimentaire à l'élévation de la tolérance pour les sucres, l'augmentation du métabolisme basal à sa diminution. L'anatomie pathologique fait constater la prolifération de l'épithélium et, bien que cette lésion ne reproduise pas exactement l'image de l'hypertrophie compensatrice, consécutive à la résection incomplète de la glande, elle indique néanmoins la présence d'une quantité anormale d'éléments sécréteurs. L'expérimentation reproduit, chez l'homme et chez les animaux, par l'administration de l'extrait thyroïdien, la plupart des symptômes de la maladie de Basedow. Enfin, la thérapeutique doit ses succès les plus certains à l'emploi du sérum des animaux éthyroïdés, qui semble agir en neutralisant l'excès d'hormone en circulation dans le sang, et aussi à la radiothérapie, enfin à l'exérèse chirurgicale partielle.

L'action de l'extrait thyroïdien sur l'organisme normal explique bien les principaux symptômes de la maladie ; l'administration de cet extrait, par l'excitation qu'il détermine dans le domaine du sympathique, donne une accélération du rythme cardiaque ; son action sur le système nerveux intrinsèque du cœur explique les troubles de la conductibilité, qui peuvent aller jusqu'à l'arythmie extra-systolique. Ces troubles de la conductibilité, étudiés par Sainton et Mougeot (2), se manifestent surtout par une réduction de l'intervalle auriculo-ventriculaire et par un raccourcissement de la diastole ventriculaire par rapport à la durée de la systole et de la révolution cardiaque totale. La dilatation transitoire des cavités cardiaques, d'où dépendent les souffles parfois perçus, serait due à une perte du tonus de la fibre myocardique.

Pour donner la raison de l'exophtalmie, on a invoqué l'œdème rétro-oculaire (Kraus), la dilatation mécanique des vaisseaux de l'orbite (Muller), l'augmentation du tissu adipeux rétro-bulbaire (Eppinger) ; cette dernière théorie est d'emblée inacceptable, puisque l'exophtalmie disparaît après la mort et que l'autopsie ne décèle nullement la surabondance du tissu graisseux. La théorie musculaire, au contraire, paraît plus vraisemblable ; soutenue par Jaboulay, elle invoque la contracture anormale de l'aponévrose de Tenon, riche en fibres lisses, et du muscle de Muller ;

(1) Roussy et Clunet. Les lésions du corps thyroïde dans la maladie de Basedow, *Annales de médecine*, t. 1, 1914, n° 4. — Roussy et Huguenin. L'anatomie pathologique de la maladie de Basedow. *Revue de médecine*, 1924.

(2) Sainton et Mougeot. Sur le pouls veineux et le tracé apexien chez les basedowiens. *Bull. de la Soc. méd. des hôp.*, 1923, p. 415.

ainsi s'expliquent la protrusion de l'œil et aussi l'opposition à la fermeture des paupières et à l'action du releveur palpébral, c'est-à-dire les signes de Graefe et de Stellwag. Comme ces muscles sont innervés par le sympathique, c'est en dernière analyse l'exagération du tonus de ce nerf, qui règle les phénomènes oculaires, et ce tonus est augmenté par l'extrait thyroïdien. Cette hypertonie paraît être systématisée, puisqu'elle ne s'accompagne pas le plus souvent de mydriase et que la substance, qui donne l'exophtalmie, est différente de celle qui déclanche la tachycardie. Pour ce qui est des autres signes oculaires, leur pathogénie nous échappe encore. Peut-être le signe de Mœbius est-il imputable à un déficit momentané du tonus nerveux.

Quant au tremblement, il semble que son origine soit cérébrale et qu'il soit l'effet d'un trouble toxique, engendré par la sécrétion thyroïdienne et combattu efficacement par le sérum d'animal éthyroïdé. Seule l'hypertension artérielle, parfois constatée, ne s'explique pas par l'action de l'extrait thyroïdien, qui expérimentalement est plutôt hypotenseur ; c'est là un argument qu'invoquent, en faveur de leur théorie, ceux qui pensent que, dans la physiologie pathologique de la maladie de Basedow, la dysthyroïdie a plus d'importance que l'hyperthyroïdie. Mais l'hypertension est toujours peu marquée ; elle est même inconstante ; de plus, si la plupart des auteurs ont obtenu expérimentalement, avec les produits thyroïdiens, un abaissement de la tension, d'autres sont arrivés à extraire du tissu thyroïdien des substances hypertensives. Certains corps hypotenseurs ou toxiques, émanés de la thyroïde, doivent être responsables de la céphalée, que provoque aussi l'opothérapie glandulaire (Falta), comme aussi des troubles psychiques. Enfin, de l'action excitatrice générale que possède l'extrait thyroïdien sur tout le système végétatif, on conclut aisément que, selon l'état antérieur du sujet ou d'autres tendances qui nous échappent, le syndrome basedowien sera sympathicotonique ou vagotonique.

Fig. 12. — Goitre exophtalmique.

Pourtant, tous les faits ne concordent pas pour attribuer à une hyperthyroïdie les signes de la maladie de Basedow. Gley a trouvé que les extraits, obtenus avec des glandes provenant de malades atteints de goitre exophtalmique, avaient une activité inférieure à celle des extraits provenant de thyroïdes normales. Avec Cléret, il a vu que le sérum des sujets atteints de la maladie de Basedow donnait une accélération du

cœur, un affaiblissement des systoles, un abaissement de la tension artérielle et une diminution de l'excitabilité des nerfs modérateurs du cœur ; il en conclut que ce sérum contient un produit, qui n'est pas du suc thyroïdien en excès, mais qui est une sécrétion anormale.

On a encore opposé à la théorie de l'hyperthyroïdie les faits, d'ailleurs exceptionnels, qui paraissent traduire la coexistence de myxœdème et de maladie de Basedow. Il faut distinguer dans ces cas deux catégories : l'une comprend les observations dans lesquelles les symptômes de myxœdème succèdent à ceux du goitre exophtalmique, le plus souvent à la suite du traitement radiothérapique trop prolongé. Alors l'explication est simple ; le traitement a dépassé le but et l'atrophie de la glande produit ses effets habituels. La deuxième catégorie est formée des observations dans lesquelles on voit apparaître, au milieu des symptômes de la maladie de Basedow, des phénomènes rattachés habituellement à l'insuffisance thyroïdienne. C'est presque toujours dans ces cas l'infiltration myxœdémateuse des téguments, qui est signalée ; c'est ainsi que l'un de nous a observé récemment un cas de syndrome de Basedow avec paraplégie à type Buzzard-Charcot : à la suite d'un traitement par le sérum de chèvre éthyroïdée la paraplégie s'améliora, la tachycardie diminua, le métabolisme basal s'effondra, mais apparut une bouffissure marquée des téguments. Or, ce symptôme occupe une place à part parmi ceux qui dépendent de l'hypothyroïdie ; il paraît lié à la fonction de la sécrétion colloïde. Il n'existe pas chez les crétins goitreux, chez lesquels on peut supposer que cette fonction est ralentie, mais encore persistante. On conçoit par suite qu'il puisse se rencontrer, alors que les autres symptômes indiquent l'exagération des sécrétions thyroïdiennes, puisqu'il dépend de celle de ces sécrétions qui passe dans l'alvéole, tandis que les autres sont engendrés par le trouble de celles qui sont reprises directement par les vaisseaux. D'ailleurs, cette fonction est constamment modifiée dans la maladie de Basedow, et l'étude des coupes microscopiques montre que la colloïde est le plus souvent absente des alvéoles.

En tenant compte de ces différentes constatations, et aussi de ce fait que la glande est profondément remaniée par la cause morbide, on peut conclure que les symptômes de la maladie de Basedow sont dus au passage dans la circulation de suc thyroïdien en excès, mais d'un suc anormal, peut-être trop hâtivement formé, comme le pense Pende. Le goitre exophtalmique doit donc être considéré comme une variété de thyréotoxicose.

L'origine thyroïdienne de la maladie de Basedow ne peut plus être contestée actuellement. Toutes les autres théories se heurtent à de graves objections. Sans doute, l'excitation du sympathique donne la tachycardie et l'exophtalmie ; elle peut même produire la dilatation des vaisseaux thyroïdiens et le goitre, comme l'ont montré François Frank et Hallion, mais elle donne en même temps la mydriase. Dans ses expériences, Cléret, déterminant une irritation chronique du sympathique avec la chloroformo- et l'éthéro-bacilline, la teinture d'iode, le chlorure de zinc, a

obtenu deux fois seulement de l'exophtalmie et chaque fois avec mydriase. Or la mydriase, d'après les recherches de Cléret lui-même, n'est pas habituelle dans la maladie de Basedow. Quant aux résultats heureux, obtenus au moyen de la section thérapeutique du sympathique cervical par Jaboulay et par Jonesco, ils n'ont pas été confirmés par les autres auteurs. Ainsi, la théorie qui attribue au sympathique cervical la maladie de Basedow n'a pas de base certaine ; d'ailleurs elle ne tient pas compte des lésions histologiques si particulières de la thyroïde.

La théorie thyro-génitale est fondée sur les rapports de la thyroïde avec l'ovaire ; mais, si la maladie de Basedow se développe quelquefois après la ménopause, spontanée ou opératoire, elle est loin d'être la règle chez les castrés ; l'opothérapie ovarienne, qui a donné quelques succès, reste bien souvent inopérante.

La théorie hypophysaire, soutenue par Salmon en 1905, attribue à l'insuffisance fonctionnelle de l'hypophyse, due elle-même à une lésion primitive ou secondaire selon les cas, les symptômes de la maladie de Basedow ; mais les constatations anatomiques vont à l'encontre de cette hypothèse, puisque, comme nous l'avons vu, c'est dans le myxœdème qu'on a trouvé de profondes lésions hypophysaires, associées à celles de la thyroïde.

La théorie thymique n'est pas plus défendable ; comme le thymus est en général hypertrophié dans la maladie de Basedow, certains auteurs ont prétendu que l'hypertrophie thyroïdienne était secondaire et aurait pour but de neutraliser les poisons sécrétés par le thymus malade. Mais les extraits pratiqués avec ces thymus hypertrophiés ne sont pas plus toxiques que ceux faits avec les thymus normaux ; l'expérience de Bircher, qui, en implantant des thymus humains hypertrophiés dans le péritoine de divers animaux, aurait déterminé l'apparition des symptômes propres à la maladie de Basedow, n'a pu être reproduite par d'autres auteurs. De plus, l'hypertrophie du thymus n'est pas constante dans la maladie de Basedow ; elle existe souvent sans être accompagnée des symptômes de cette maladie, enfin la thyroïdectomie, loin de supprimer un organe utile, comme elle le ferait si l'hypothèse de Bircher était exacte, donne de bons résultats. La théorie thymique ne peut donc être admise.

La théorie thyro-surrénale a été soutenue surtout par l'école de Vienne ; d'après le schéma bien connu de Falta, la thyroïde exerce une action inhibitrice sur le pancréas et stimulatrice sur les organes chromaffines ; l'hyperthyroïdie donnerait donc une insuffisance pancréatique et l'exagération de la sécrétion de l'adrénaline, qui exciterait le sympathique entraînant ainsi les symptômes de la maladie de Basedow. Mais l'hyperadrénalinémie n'est pas constante dans cette maladie et, anatomiquement, l'hypertrophie des surrénales est rarement observée. Quant à la théorie de Swiecieki, d'après laquelle l'action des surrénales serait primitive, elle demanderait à être appuyée par des expériences et des observations précises.

La thyréotoxicose relie le goitre exophtalmique au goitre colloïde avec

adénome toxique, dit autrefois goitre basedowifié. Les symptômes dans ces deux cas ne sont pas exactement superposables. Comme nous l'avons déjà montré, le suc sécrété par les cellules malades diffère de celui élaboré par les cellules saines ; il diffère aussi suivant la variété d'altération qu'a subie la cellule. On décrit à la maladie de Basedow des formes atténuées, désignées parfois avec Stern sous le nom de Basedowoïde, et des formes frustes, rejoignant la névrose cardiaque et l'affection mal délimitée que l'on appelle « cœur irritable ». Pour être en droit de rattacher ces faits à la thyréotoxicose, il faut déterminer le métabolisme basal qui, s'il est augmenté d'une façon notable, indique presque certainement une exagération des fonctions thyroïdiennes ; il faut aussi faire l'épreuve de l'hyperglycémie alimentaire. Si ces recherches donnent des résultats positifs, on sera autorisé à rapporter à une lésion thyroïdienne le syndrome observé. Ces cas paraissent d'ailleurs relever plutôt de l'adénome thyroïdien, qui peut exister sans modification apparente de la glande (1), que de la maladie de Basedow, considérée, ainsi qu'elle doit l'être actuellement, comme due à l'hyperplasie diffuse de l'épithélium thyroïdien.

(1) Lucien Dautrebande et Albert Lemort. Les adénomes thyréotoxiques impalpables. *Presse médicale*, 27 août 1927, p. 1054.

LES GLANDES PARATHYROÏDES

PAR

M. GARNIER
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.

et

R.-A. TURPIN
Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine de Paris.

INTRODUCTION

Les nombreux physiologistes qui se sont intéressés, après que Claude Bernard, puis Brown-Séquard eussent établi la notion de sécrétion interne, aux fonctions des *glandulæ parathyroideæ* de Sandstrœm (1) ont réuni un faisceau d'arguments décisifs pour que soit reconnue à ces éléments la qualité de glandes à sécrétion interne. Bien que la nature chimique du produit de leur sécrétion ne soit pas déterminée, les données de l'histologie et de la physiologie permettent de ranger les glandes parathyroïdes parmi les organes qui « déversent les produits de leur activité, non plus dans le milieu extérieur à l'organisme, surface cutanée ou surface gastro-intestinale, mais dans le milieu intérieur, dans le sang » (Gley).

L'étude de la physiologie des parathyroïdes a été abordée pour la première fois par E. Gley en 1891. Le fait expérimental rapporté par cet auteur chez le lapin demeure indiscutable : « Si on enlève ces organes sans toucher au corps principal de la glande (thyroïde), l'animal n'éprouve aucun trouble. Si on enlève la glande thyroïde classique seule, l'animal n'éprouve aucun trouble. Si on extirpe la glande thyroïde et les deux glandules, alors les accidents éclatent ».

Gley conclut de ses recherches au rôle vicariant thyroïdien des para-

(1) Appelées aussi *Glandulæ parathyroideæ* (Sandstrœm), glandules thyroïdiennes (Gley), *Nebenschilddrüsen* (Hofmeister), *Epithelkorperchen* (Kohn), *branchiale Epithelkorperchen* (V. Verebely), *Nebendrüsen* (Blumreich), *accessorische Schilddrüsen* (Zielinska).

thyroïdes. Deux ans plus tard, Nicolas découvre les glandes parathyroïdes internes qui, justement chez le lapin, sont accolées à la thyroïde, si bien que chez cet animal on ne peut enlever la thyroïde sans les supprimer en même temps. L'interprétation première de Gley va, dès lors, soulever de multiples critiques.

Longtemps de nombreux auteurs défendront l'association fonctionnelle de la thyroïde et des parathyroïdes et certains même leur identification, alors que d'autres soutiendront l'indépendance fonctionnelle de ces deux organes et certains même leur antagonisme.

L'opinion actuelle, celle qui paraît, d'après l'ensemble des dernières recherches, la plus probable, accorde aux parathyroïdes des fonctions indépendantes de celles de la glande thyroïde.

Les procédés d'analyse dont nous disposons n'ont pas encore précisé la nature physico-chimique de la sécrétion parathyroïdienne. Les qualités de celle-ci jusqu'à présent ont donc été étudiées à l'aide seulement des deux méthodes générales d'investigation qu'on retrouve à l'origine de presque toute l'endocrinologie. D'une part, en effet, ont été analysées sur l'animal les conséquences de l'extirpation des parathyroïdes et celles de l'injection de leurs extraits ; d'autre part, la méthode anatomo-clinique appliquée à la pathologie humaine a permis de grouper de précieuses constatations.

Nous nous sommes efforcés au cours de cette étude, dans la mesure où cette disposition ne nuisait pas trop à la clarté du texte, de citer à propos de chaque fait le nom de l'auteur correspondant, afin de laisser à chacun le mérite et la responsabilité de ses publications.

La bibliographie de cette question se trouve condensée à peu près toute entière dans les ouvrages suivants :

P. Jeandelize. *Insuffisance thyroïdienne et parathyroïdienne*. Thèse de médecine, Nancy, 1901-1902, n° 26. Humblot et Simon, édit.

A. Pepère. *Le Ghiandole paratiroidee*. Unione tipografico-editrice torinese. Torino, 1906.

A. J. Ochsner et R. L Thompson. *Thyroid and parathyroids glands*. C. V. Mosby Co. Saint-Louis, U. S., 1910.

Louis Morel. *Les parathyroïdes*. Librairie scientifique A. Hermann et fils, Paris, 1912.

A. Biedl. *Innere Sekretion*, Berlin, Wien, 2 Aufl., 1913, 3 Aufl. 1916, 4 Aufl. 1922.

Paul Harvier. *Recherches sur la tétanie et les glandes parathyroïdes*. Librairie médicale et scientifique, Jules Rousset, Paris, 1909.

R.-A. Turpin. *La tétanie infantile, recherches cliniques et expérimentales*. Masson et Cie, éditeurs, Paris, 1925.

Les indications bibliographiques des deux mémoires fondamentaux de Sandstrœm et Gley sont les suivantes :

Ivar Sandstrœm. *D'une nouvelle glande chez l'homme et chez différents mammifères*. Upsala laekarefœrenings for handlingar, Bd. XV, n° 78, 5 mars 1880.

E. Gley. *Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la Société de Biologie*, t. III, 9e série, 1891, p. 841 et 843.

GÉNÉRALITÉS

EMBRYLOOGIE. ANATOMIE. BIOCHIMIE DES PARATHYROÏDES

EMBRYOLOGIE DES PARATHYROIDES

Au niveau de la région cervicale de l'embryon, une lame méso-dermique sépare l'ectoderme de l'entoderme. Cette lame s'épaissit par places. Chacun de ces épaississements réalise un arc branchial, séparé des arcs voisins sur la face externe par un sillon ectodermique, sur la face interne par une poche entodermique. La membrane cloturale, qui sépare chaque sillon de la poche correspondante, disparaît : les arcs branchiaux à ce stade du développement alternent avec les fentes branchiales. Ces faits embryologiques sont communs aux mammifères et aux oiseaux. Ils ont été partiellement vérifiés par Maurer chez les reptiles et les batraciens.

Les glandes parathyroïdes naissent aux dépens des cellules épithéliales qui tapissent les faces dorsales de la 3e et de la 4e poche.

La parathyroïde interne, de chaque côté, naît de la face dorsale de la 4e poche branchiale, d'où son nom de parathyroïde IV. Tout d'abord apparaît un petit bourgeon, constitué d'un amas de cellules épithéliales d'apparence étoilée. Ce bourgeon s'isole et devient un corpuscule sphérique que les vaisseaux sanguins envahissent vers la fin du 2e mois. Au 6e mois la glandule est fragmentée en cordons cellulaires que séparent de minces cloisons conjonctives.

La parathyroïde externe, de chaque côté, naît de la face dorsale de la 3e poche branchiale, d'où son nom de parathyroïde III. Tout d'abord sus-jacente à la précédente, elle lui devient inférieure au cours du trajet qu'elle suit pour aller s'accoler à la partie postérieure et inférieure des lobes latéraux du corps thyroïde. Les glandes parathyroïdes restent, en effet, solidaires de deux organes dérivés branchiaux : le thymus, qui naît de la région ventrale de la 3e poche, le corps thyroïde, dont les ébauches latérales naissent un peu en arrière de la 4e fente.

La glande parathyroïde externe, qui naît de la même poche branchiale que l'ébauche thymique homologue, s'en éloigne peu à peu pour se diriger vers le corps thyroïde, alors que le thymus s'allonge vers la base du cou. En raison de cette communauté d'origine, elle est parfois dénommée thymo-parathyroïde. A sa surface d'ailleurs, peuvent être retrouvés des fragments de tissu thymique, entraînés dans sa migration, les grains thymiques externes. Réciproquement, le thymus peut contenir des inclusions parathyroïdiennes, dérivés probables de la 3e poche.

La glande parathyroïde interne, qui naît de la même fente branchiale

que l'ébauche thyroïdienne latérale homologue, suit les destinées de celle-ci. Elle va s'accoler à l'ébauche thyroïdienne médiane, ou même s'enclave en plein tissu thyroïdien. Elle mérite le nom de thyro-parathyroïde. Elle entre également en rapport au cours de sa migration avec l'ébauche thymique, et un nodule thymique interne peut lui être annexé. Les destinées de ce nodule thymique sont variables : tantôt il est intra-parathyroïdien, tantôt il reste accolé à la surface de la glandule ; lorsque

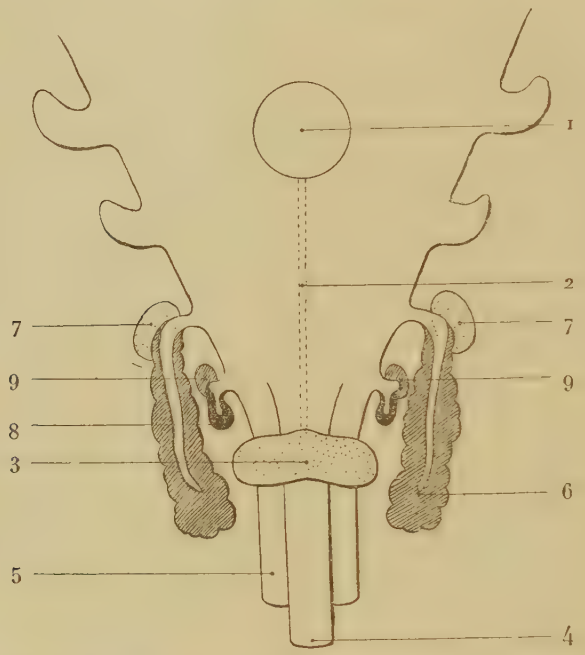


Fig. 1. — Schéma de l'origine des dérivés branchiaux de l'embryon humain (d'après Tourneux).

1. Tubercule impair de la langue ; 2. Trajet du cordon thyréo-glosse ; 3. Thyroïde médiane ; 4. Tube laryngotrachéal ; 5. Œsophage ; 6. Thymus ; 7. Glandule thymique ou parathyroïde externe ; 8. Thyroïde latérale ; 9. Glandule thyroïdienne ou parathyroïde interne.

celle-ci s'enclave dans le corps thyroïde, il reste alors à la surface de cette dernière glande.

Tous les auteurs ne sont pas pleinement d'accord sur l'origine et les destinées des dérivés branchiaux. Pour Prenant, la 3e fente branchiale donne 3 diverticules, l'un ventral, ébauche du thymus, l'autre dorsal ébauche de la glande carotidienne, le troisième, ébauche de la parathyroïde externe ou inférieure. De la 4e fente branchiale dérivent une partie des lobes latéraux du corps thyroïde et la parathyroïde interne ou supérieure. Selon Benjamins, Tourneux et Verdun, les parathyroïdes dérivent de bourgeons ventraux de la 3e et de la 4e fente. Les ébauches latérales

thyroïdiennes nées de la 4e fente n'évoluent jamais vers la structure thyroïdienne définitive.

Groschuff à la suite de recherches sur le chat aboutit à des conclusions analogues. Quoi qu'il en soit, ces faits embryologiques, communs dans leurs grandes lignes aux mammifères, et même plus généralement aux vertébrés, expliquent les anomalies de siège possibles des quatre glandes parathyroïdes et permettent de prévoir la difficulté de leur recherche chez l'adulte.

L'ablation des deux parathyroïdes externes, l'ablation de tout l'appareil thyroïdien avec les parathyroïdes internes qu'il renferme toujours dans certaines espèces animales, ne réalisent pas à coup sûr une parathyroïdectomie complète. Le tissu parathyroïdien erratique peut se rencontrer de l'extrémité supérieure du pharynx jusqu'à la pointe du thymus. Louis Morel et Paul Harvier ont montré la fréquence des inclusions parathyroïdiennes dans le thymus cervical du chat. De même, des inclusions parathyroïdiennes au niveau du thymus ont été signalées chez l'homme et la plupart des mammifères. Erdheim les a trouvées chez le rat, le lapin, le hérisson ; Pepère chez le lapin et chez l'homme.

Par ailleurs, les caractères macroscopiques des parathyroïdes sont trop indéterminés, surtout s'il s'agit de parathyroïdes aberrantes, pour que leur identification ne comporte pas d'examen histologique complémentaire. Il faut, en particulier, éviter de confondre ces éléments avec les vésicules ciliées, qui siègent le plus souvent au contact de la parathyroïde interne, plus rarement au voisinage de la parathyroïde externe, quelquefois à l'intérieur du corps thyroïde. Ces vésicules sont constituées d'une membrane tapissée d'un épithélium polymorphe cilié, qui délimite une cavité remplie d'un liquide muqueux ,renfermant des débris cellulaires. Il serait possible de distinguer des *vésicules par rétention* du produit de sécrétion des cellules (Kohn), des *vésicules par régression* des corpuscules de Hassal (Verdun), des *vésicules dérivées des cavités embryonnaires* (Nicolas).

ANATOMIE DES PARATHYROIDES DE L'HOMME ADULTE

ÉTUDE MACROSCOPIQUE

Les glandes parathyroïdes de l'homme adulte sont réparties en deux paires, normalement externes, presque au même titre : une paire supérieure, thyroparathyroïdienne, une paire inférieure, thymoparathyroïdienne (1).

(1) En dehors du mémoire de Sandstrœm, les diverses publications des auteurs suivants traitent plus particulièrement de l'anatomie des glandes parathyroïdes : Kohn, L.-R. Muller, Chantemesse et René Marie, Mac Callum, Berkeley, Welsch, Pépère, Harvier, Yanase, Thompson, Bérard et Alamartine, Benjamins, Petersen, Evans, Halsted, L. Morel, P. Harvier, Laignel-Lavastine et Duhem, Lorin, Valkanyi.

La configuration extérieure de ces glandules est variable. Tantôt ovalaires, elles ressemblent à une forte graine de chanvre, tantôt arrondies, elles rappellent un grain de maïs; d'autres fois encore, suivant l'expression de Louis Morel, leur aspect est celui d'un cerf-volant, avec une petite dépression au niveau de l'extrémité pointue, véritable hile qui correspond au point de pénétration de l'artère parathyroïdienne. Une partie de la circonférence des parathyroïdes peut être dentelée. La morphologie de ces glandes peut enfin, dans quelques cas, se rapprocher de celle de la rate.

La coloration des parathyroïdes est analogue à celle du foie frais de l'homme, les glandes inférieures étant plus pâles que les supérieures. Parfois se dessine un délicat réseau vasculaire à leur surface. Leur coloration tranche relativement peu sur celle des tissus avoisinants, ce qui contribue à rendre leur différenciation délicate.

En moyenne, la longueur de chacune des glandes est de 6 millimètres, sa largeur de 4 millimètres, son épaisseur de 2 millimètres.

Les proportions extrêmes de $15 \times 6 \times 3$ d'une part, de 2×2 d'autre part, ont été signalées.

Le poids moyen d'une glande serait pour Welsch 0 gr. 035. Les chiffres relevés par Valkanyi au cours de 225 dissections sont un peu plus élevés. Le poids global maximum des 4 glandes atteint, selon cet auteur, 0 gr. 42, le poids global minimum 0 gr. 07. Dans 18 o/o des cas étudiés par Valkanyi, le volume total des glandes ne dépassait pas 1/3 ou 1/5 du volume normal moyen.

Les rapports des glandes parathyroïdes sont très variables ; toutefois, en tenant compte de la majorité des cas, les faits suivants peuvent être retenus.

La parathyroïde supérieure siège à l'union du tiers supérieur et du tiers moyen du bord postérieur des lobes latéraux de la glande thyroïde, au-dessus du point de pénétration de l'artère thyroïdienne inférieure. Selon Bérard et Alamartine, la parathyroïde supérieure gauche est presque indifféremment en situation haute ou moyenne, la droite, le plus souvent, en position moyenne. Le siège des parathyroïdes supérieures est relativement plus fixe que celui des inférieures. Louis Morel conseille pour leur recherche la technique suivante : « Pour trouver cette glandule, il faut, à l'autopsie, prélever en masse les organes du cou depuis l'os hyoïde jusqu'au sternum, de préférence sur un sujet maigre, et aussitôt que possible après la mort. La dissection doit être faite d'arrière en avant, c'est-à-dire de la face postérieure de l'œsophage à la face antérieure du corps thyroïde. Entre la paroi œsophagienne et le bord postérieur du lobe thyroïdien, on voit une dépression verticale comblée par de la graisse. Dans cet angle, ouvert en arrière et en dehors, au niveau de l'épanouissement de l'artère thyroïdienne inférieure, on doit découvrir la parathyroïde. La recherche est délicate ; il faut examiner un à un les pelotons graisseux qui peuvent masquer la glande, et redoubler d'attention, lorsqu'on cherche sur la capsule thyroïdienne. La parathyroïde est

ordinairement au contact de la capsule thyroïdienne, parfois même enclavée dans un dédoublement de cette capsule ».

Les rapports de la glandule avec le corps thyroïde sont variables : elle peut être appliquée et unie au lobe thyroïdien par une lame conjonctive interposée ; elle peut en être distante de quelques millimètres et lui être unie cependant par un mince pédicule ; elle peut enfin, nettement distincte, siéger dans l'épaisseur de la capsule thyroïdienne ou dans le tissu cellulo-adipeux de voisinage.

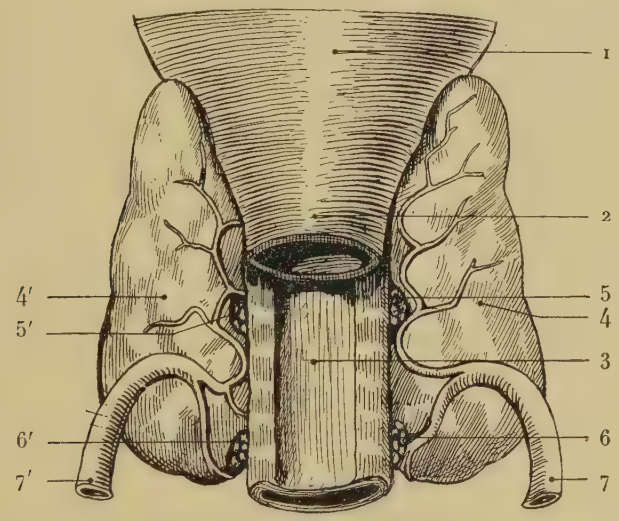


Fig. 2. — Les parathyroïdes de l'homme (figure demi-schématique, vue postérieure).

1. Pharynx ; 2. Œsophage ; 3. Trachée : 4, 4′. Lobe droit et lobe gauche du corps thyroïde ; 5, 5′. Parathyroïdes supérieures ; 6, 6′. Parathyroïdes inférieures ; 7, 7′. Artères thyroïdiennes inférieures.

La parathyroïde inférieure siège le plus souvent au niveau de la paroi postérieure du pôle thyroïdien inférieur, au-dessous du tronc et de la bifurcation de l'artère thyroïdienne inférieure. Benjamins indique comme repère la bifurcation de l'artère thyroïdienne inférieure ; la glandule repose sur la face postérieure du lobule thyroïdien en partie délimité par ces deux branches, véritable nodule parenchymateux intervasculaire.

Ce repère n'a que la valeur d'un schéma. Les rapports de la parathyroïde inférieure sont encore plus variables que ceux de la parathyroïde supérieure. Il n'existe pour cette glandule qu'une indication de siège, malheureusement inconstante : son union au thymus par un petit prolongement fibreux.

Le diagnostic anatomique des glandes parathyroïdes, diagnostic macroscopique, se heurte donc souvent à de nombreuses difficultés. Cel-

les-ci tiennent d'une part à leur variabilité de siège, d'autre part à leur variabilité de nombre.

Les parathyroïdes peuvent demeurer contiguës au corps thyroïde, mais affecter une attitude haute, moyenne ou basse, ou bien être, en totalité ou en partie, reportées d'un même côté.

Valkanyi distingue :

Parathyroïdes supérieures aberrantes dans 23 o/o des cas	hautes	6 o/o
	latérales	8 »
	axiales	9 »
Parathyroïdes inférieures aberrantes dans 26 o/o des cas	hautes latérales	3 o/o
	antérieures axiales	18 »
	thymiques	5 »

Dans 6 o/o des cas, les parathyroïdes sont localisées du même côté et très rapprochées l'une de l'autre.

Forsyth David, étudiant les parathyroïdes inférieures de 60 sujets, donne les pourcentages suivants :

Union du 1/3 inférieur et du 1/3 moyen	35 o/o
» 1/3 moyen et du 1/3 supérieur	25 »
Pôle inférieur du lobe thyroïdien	20 »

D'autres fois, éventualité rare, les parathyroïdes peuvent être intra-thyroïdiennes (1). Elles peuvent être sous-capsulaires et le sont dans 4 o/o des cas d'après Valkanyi, alors que, le plus souvent, elles siègent entre la capsule propre et la capsule externe.

Enfin les cas ne sont pas exceptionnels de parathyroïdes aberrantes. La glandule a perdu tout contact avec la capsule thyroïdienne ou même avec l'atmosphère celluleuse périthyroïdienne. Cette éventualité est surtout fréquente pour la parathyroïde inférieure.

Néanmoins, la parathyroïde supérieure peut être intertrachéothyroïdienne, intercricothyroïdienne : elle peut siéger à 1 centimètre au-dessus du pôle thyroïdien supérieur ou bien en avant du chaton du cricoïde.

Quant à la parathyroïde inférieure, il n'est pas rare de la trouver en arrière de la trachée, entre la trachée et le corps thyroïde, à 4 ou 5 centimètres au-dessous du pôle thyroïdien inférieur, dans le médiastin antérieur, au niveau du corps rétrosternal de Waldeyer, au niveau de la bifurcation trachéale. A juste titre, Gantini remarque que ces modalités de siège peuvent, en majeure partie, être fonction du degré d'involution thymique.

Le nombre des glandes parathyroïdes n'est pas moins variable que leurs rapports. Les anomalies par défaut doivent être accueillies avec réserve, en raison même des variations de siège de ces glandules. Les

(1) Getzowa, Harvier, Laignel-Lavastine et Duhem, Thompson et Harris, Claude et Schmiergel, Schreiber, Forsyth David. Valkanyi rapporte ce fait dans 1 o/o des cas.

statistiques de Pépère, de Valkanyi, indiquent cependant la fréquence relative de cette éventualité.

Pépère, sur 100 examens, trouve 10 fois moins de 4 parathyroïdes. Sur ces 10 cas, 6 fois existaient 3 parathyroïdes, 4 fois 2 seulement.

Valkanyi rapporte les chiffres suivants :

4	glandes	dans	70	o/o	des cas	dans 2/3 des cas ce sont les parathyroïdes inférieures qui manquent.
3	»	»	24	»	»	
2	»	»	5	»	»	
1	»	»	1	»	»	

Les anomalies par excès sont beaucoup moins discutables. Tantôt au lieu d'une parathyroïde normale on trouve 2 ou 3 glandules ; tantôt existent des parathyroïdes accessoires « parathyroïdes en excès et de siège extrathyroïdien. » (Morel). Ces dernières siègent en général au niveau de la portion cervicale du thymus. Ce sont des reliquats épithéliaux, dérivés embryogéniques de la 3e poche branchiale. Pépère les identifia avec le tissu parathyroïdien normal, en montrant qu'elles pouvaient prendre l'aspect de cordons cellulaires pleins ou d'îlots cellulaires noyés dans le thymus. Indépendants de ce groupe thymique, des îlots cellulaires parathyroïdiens, non encapsulés, peuvent être disséminés dans le tissu cellulo-adipeux du cou.

ÉTUDE MICROSCOPIQUE

L'élément histologique fondamental des parathyroïdes est une cellule épithéliale : la *cellule principale.*

Ces cellules sont groupées suivant trois types (Kohn) : ou bien elles forment une masse pleine, découpée par des septa conjonctifs (lapin) ; ou bien elle dessinent des cordons variqueux, comprenant une double rangée d'éléments, anastomosés entre eux et renflés en certains points (cobaye, homme) ; ou bien elles sont réparties en lobules. Chez l'homme adulte, elles sont disposées en fines colonnettes, anastomosées par place de manière à constituer un réseau à larges mailles. C'est cette disposition réticulée qu'il convient de prendre pour type de description.

Elément épithélial. — La plupart des auteurs actuels s'accordent à admettre qu'il n'existe qu'un type essentiel de cellule parathyroïdienne : la cellule principale. Les autres variétés cellulaires ne représentent que des variantes de la forme initiale.

La cellule principale est à peine plus grande qu'une cellule thyroïdienne. Son diamètre moyen est 12 à 16 microns; sa forme est polyédrique. Les contours de cette cellule, nets, délimitent un corps cytoplasmique clair et qui prend mal les colorants. Ce cytoplasme, chromophobe, est légèrement vacuolisé et contient des mitochondries.

Au centre du corps cellulaire siège un noyau arrondi, paraissant gros pour le volume de la cellule; son affinité tinctoriale est assez vive.

Ces cellules sont groupées en colonnettes graciles et longues, dont la largeur correspond à 1 ou 2 éléments, la longueur à 10 ou 20. De rares anastomoses donnent à cet ensemble cellulaire l'aspect d'un réseau à larges mailles, qui logent les éléments conjonctivo-vasculaires.

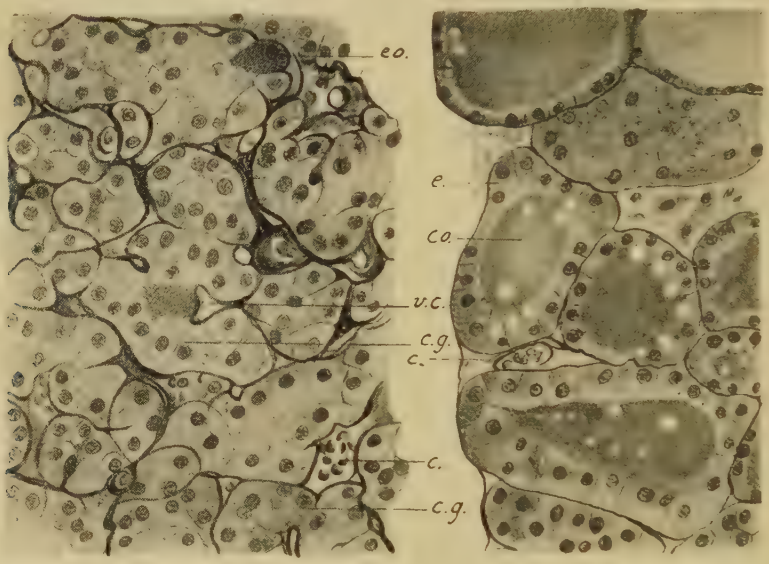


Fig. 3. — Dessin d'une coupe histologique de parathyroïde du cheval.

A gauche, aspect ordinaire ; *c. g.*, cordons glandulaires; *v. c.*, espaces vasculo-conjonctifs qui les séparent; *c.*, capillaires sanguins; *c. o.*, cellules éosinophiles.
A droite, partie de la glande ayant subi la transformation vésiculaire et sécrétant de la substance colloïde; *e.* épithélium des vésicules; *c. o.*, substance colloïde. × 250.

De nombreux autres types cellulaires ont été décrits, qui paraissent dériver de la forme principale.

La cellule oxyphile (cellule chromophile d'autres auteurs), plus volumineuse que la précédente, est centrée par un noyau petit, dont la chromatine est dense et qui fixe énergiquement les colorants. Les contours du protoplasme sont très distincts. Au niveau de ce corps cellulaire, on peut trouver soit des grains très colorables, d'aspect colloïde, soit une substance chromophile, d'aspect vitreux. Ces éléments se colorent fortement par l'éosine. Les cellules oxyphiles contiennent, en outre, du glycogène et souvent des petites gouttelettes adipeuses. Leur nombre croît avec l'âge de l'organisme examiné. Elles étaient autrefois considérées, et certains auteurs conservent encore cette opinion, comme des cellules principales au terme ultime de leur travail (Kœnigstein, de

Verebely, etc.). Pour d'autres biologistes, en particulier pour Policard, la cellule oxyphile est une forme de sénescence ou de dégénérescence de la cellule principale.

Les cellules cylindriques (Pépère), allongées, pyramidales d'ailleurs plutôt que cylindriques, diffèrent peu des cellules principales. Le caractère particulier de ces cellules est surtout fondé sur leur mode de groupement. Elles circonscrivent en effet des cavités folliculaires, qui n'avaient pas échappé à Sandstrœm. Ces cavités témoigneraient, selon L. Morel, d'un état d'hyperfonctionnement. Swale Vincent et Jolly arguaient de leur présence pour prouver la transformation possible du tissu parathyroïdien en tissu thyroïdien.

Les cellules protoplasmiques (ces deux types cellulaires ont été décrits par Bobeau chez le cheval), allongées, étroites s'insinuent entre les cellules fondamentales ; les cellules spongiocytaires sont caractérisées par la disposition réticulaire de leur cytoplasme. Elles paraissent, de même que les cellules cylindriques, dériver des cellules principales.

D'autres aspects ont encore été décrits, qui ne sont pas admis sans réserves : état pseudo-syncytial de certaines cellules, tubes glandulaires.

Elément conjonctivo-vasculaire. — Une capsule, qui ne fait jamais défaut, entoure chaque parathyroïde. Elle est épaisse et contiendrait même, selon Pépère, des fibres musculaires lisses abondantes, lorsque la parathyroïde est indépendante du corps thyroïde. Dans le cas contraire, elle est plus mince et même parfois réduite à une simple assise de cellules conjonctives, lorsque la glandule est incluse dans le tissu thyroïdien. Dans ce dernier cas, les connexions entre les deux glandes sont rendues plus intimes par de minces pédicules, qui s'insinuent entre les cellules voisines de la parathyroïde. Quelle que soit son épaisseur, la capsule de cette dernière glande est, en pratique, toujours complète, assurant l'isolement anatomique de l'organe qu'elle limite.

Les septa, irréguliers de forme et de volume, se détachent de la face profonde de la capsule. Ils forment un réseau discontinu sur lequel s'appuient les éléments cellulaires. Cette armature conjonctive serait complétée, d'après Sandstrœm, par un réseau intercellulaire formé de lamelles collagènes très minces.

En outre des cellules principales, on trouve dans les mailles ainsi constituées, des éléments adipeux et des éléments vasculo-nerveux. Les vaisseaux, suivant le trajet du tissu conjonctif, s'insinuent entre les cordons cellulaires. Ils donnent ou reçoivent des collatérales, le long des cloisons interépithéliales, et se résolvent en un riche réseau capillaire, directement appliqué contre les cellules glandulaires. Les capillaires parathyroïdiens sont de type sinusiforme.

Substance colloïde. — Il est assez fréquent, dans 14 o/o des cas environ, de trouver de la substance colloïde au niveau des parathyroïdes adultes. Cette substance siège dans les interstices cellulaires ou bien encore dans les petites vésicules ci-dessus décrites. Elle paraît moins un produit de sécrétion que le témoin d'un processus d'emmagasinement secondaire.

ÉTUDE DES ÉLÉMENTS VASCULO-NERVEUX

Artères (1). — Les parathyroïdes comptent parmi les organes les plus vascularisés de l'organisme. Chaque glandule reçoit une seule artère, qui l'aborde par son extrémité pointue, hilaire, déprimée en ce point.

L'artériole, qui vascularise la parathyroïde supérieure, peut avoir deux origines. Ce peut être une branche terminale de l'artère thyroïdienne inférieure. D'autres fois, c'est une collatérale d'un canal anastomotique étendu de l'artère thyroïdienne supérieure à l'artère thyroïdienne inférieure homologue. Mais, dans ce dernier cas, le courant sanguin se dirigeant de la dernière de ces deux artères à la précédente, la parathyroïde supérieure est toujours tributaire de l'artère thyroïdienne inférieure. Parfois cependant, d'après Pool, elle pourrait naître de l'artère thyroïdienne supérieure, lorsque la glandule qu'elle irrigue est en position haute.

La glande parathyroïde inférieure reçoit, en général, une collatérale de l'artère thyroïdienne inférieure. Si celle-ci est trop bas située, l'artère parathyroïdienne peut naître d'un autre vaisseau, artère œsophagienne le plus souvent.

Nous avons vu, à propos de l'anatomie microscopique, le trajet intra-glandulaire de ces artérioles, qui donnent de nombreuses ramifications obliques en nervures de feuilles, avant de se résoudre en un riche réseau capillaire au contact direct de l'épithélium glandulaire.

Les deux artères parathyroïdiennes, supérieure et inférieure, du même côté, seraient anastomosées dans la moitié des cas (Geis).

En outre de cette suppléance éventuelle, la vascularisation des parathyroïdes peut être assurée par des artérioles issues du côté opposé (Ginsburg) ou des artères œsophagiennes.

Les artères parathyroïdiennes ne dépassent pas en moyenne une longueur de 1 centimètre. Evans décrit cependant des artères parathyroïdiennes longues de 2 à 3 centimètres.

En pratique, il importe de retenir de cette étude que les glandes parathyroïdiennes sont vascularisées par les artères thyroïdiennes inférieures, et que toute intervention sur le corps thyroïde doit s'inspirer de cette notion.

(1) Etudes de Welsch, Ginsburg, Geil, Pool, Evans et Halstedt, Thompson, Morel.

Veines. — Le système veineux parathyroïdien a été étudié par Welsch. Cet auteur décrit un groupe profond, superposable au groupe artériel, qui rejoint les veines thyroïdiennes par l'intermédiaire d'un canal central. Un système superficiel, en outre, accompagne les veines œsophagiennes et trachéales.

Ces veines seraient munies de valvules, peu nombreuses et très fragiles.

Lymphatiques (1). — Ces vaisseaux, peu abondants, sont délimités par un simple endothélium, qui prend appui sur les cellules entre lesquelles ils circulent. Leurs rapports avec la sécrétion des parathyroïdes sont encore indéterminés.

Nerfs (2). — Tributaires des deux nerfs laryngés et du sympathique, les nerfs parathyroïdiens, selon L. Morel, proviendraient « en dernière analyse » des nerfs thyroïdiens. Ils suivent la distribution artérielle.

ÉTUDE DES VARIÉTÉS ANATOMIQUES

Nous n'envisageons ici que les variétés anatomiques propres à l'espèce humaine. Les particularités des systèmes parathyroïdiens du chien, du chat, du rat, qui servent usuellement à l'étude de la parathyroïdectomie, seront exposées à propos de la technique de cette intervention.

Parathyroïdes du fœtus. — Caractères macroscopiques. — Les parathyroïdes supérieures, au 4e mois, siègent symétriquement à la partie moyenne des lobes thyroïdiens dans les faisceaux conjonctifs, qui unissent la face postérieure des lobes à la face antérieure de l'œsophage. A droite, la glandule est réniforme ; son grand axe est horizontal et dans sa concavité postérieure passe le nerf récurrent. Son pôle interne est en rapport avec l'artère thyroïdienne inférieure.

A gauche, la parathyroïde, arrondie, est intermédiaire au nerf récurrent, qui lui est antérieur, et à l'artère thyroïdienne inférieure.

De nombreux vaisseaux, des grains thymiques, internes et postérieurs, environnent ces glandes.

Les parathyroïdes inférieures sont sous-jacentes aux précédentes et asymétriques. La glandule droite siège à quelque distance du pôle inférieur thyroïdien. Elle est volumineuse, ovale, à grand axe horizontal. Son pôle postéro-supérieur, proche du corps thyroïde, est séparé de cette

(1) Entrevus par Sandstrœm, ils ont été étudiés par Benjamins, Livini, Petersen, Pépère, Carlson et Wœlfel (cités par L. Morel).

(2) Sacerdotti, Pépère, Anderson.

glande par une grosse veine. Son pôle externe est dirigé vers la carotide. Deux veinules croisent sa face antérieure.

La glandule gauche, volumineuse, sous-jacente à la précédente, est également ovale, mais son grand axe est vertical. Elle est incluse dans la partie terminale du lobe thyroïdien.

Caractères microscopiques. — Dès cette période, car l'organisation de la parathyroïde est plus précoce que celle de la thyroïde, ces glandes sont encapsulées. Leur type histologique est dit compact. Les cellules sont en effet groupées en travées massives, courtes, trapues, presque ininterrompues. Le réseau conjonctif est très peu développé, et des capillaires peu abondants sillonnent la glande qu'ils cloisonnent. Toutes les cellules glandulaires sont du même type ; elles prennent mal les colorants et ne contiennent pas d'enclaves graisseuses ni colloïdes.

Parathyroïdes de l'enfant. — Certains auteurs, dont Forsyth David, ont prétendu que les parathyroïdes de l'enfant étaient plus nombreuses que celles de l'adulte. Une telle assertion est difficile à préciser. La recherche des parathyroïdes à cet âge est très délicate ; en outre, suivant la remarque de Pépère, les formations thymiques non involuées sont très abondantes.

Caractères macroscopiques. — Ces caractères sont très proches de ceux des parathyroïdes fœtales. Cependant peu à peu le volume des glandes s'accroît et leur vascularisation se développe. Harvier indique, pour des nourrissons de 1 à 12 mois, les dimensions suivantes très proches de celles que fournit Yanase :

	Parathyroïdes supérieures	*Parathyroïdes inférieures*
Longueur.	2 à 3 mm.	2,5 à 4 mm.
Largeur	1 à 2 »	1,5 à 3 »
Epaisseur.	1 à 1,5 »	1,5 à 2 »

Il existe encore un contraste marqué entre le volume des glandes supérieures et celui des inférieures. Cette différence s'atténue avec l'âge. Parfois même, chez l'adulte, la parathyroïde supérieure est plus grosse que l'inférieure.

Les glandes sont légèrement transparentes et leur coloration rose tranche nettement sur la teinte rouge-brun du tissu thyroïdien. Leur grand axe est parallèle à celui de l'œsophage. Leur forme est en général arrondie ou ovalaire. La parathyroïde supérieure est plus allongée que l'inférieure, arrondie ; elle ressemble à un grain de blé aplati.

En raison de l'intérêt pratique de la recherche des parathyroïdes à cet âge, il n'est pas inutile de rappeler la technique d'Harvier (1). « L'appareil

(1) Harvier, *loc. cit.*, p. 92-93.

œsophago-laryngo-trachéal est enlevé complètement à partir de la base de la langue jusqu'au-dessous de la partie supérieure du thymus et appliqué par sa face antérieure sur une tablette de liège, à laquelle il est fixé solidement au moyen d'épingles.

« Le paquet cellulo-graisseux qui l'entoure est disséqué jusqu'à ce que la face postérieure du corps thyroïde soit mise à nu. Dans la rainure thyro-œsophagienne, on trouve, avec assez de facilité généralement, la parathyroïde supérieure accolée au bord postérieur du corps thyroïde assez près de son pôle supérieur.

« Pour découvrir la parathyroïde inférieure, il est bon d'isoler aussi complètement que possible l'extrémité inférieure du lobe thyroïdien et de disséquer les muscles thyro-hyoïdiens, qui recouvrent la face antéro-latérale du corps thyroïde. Le plus souvent, la parathyroïde inférieure apparaît accolée directement au pôle inférieur du corps thyroïde. Mais nous verrons que les anomalies de situation sont fréquentes. Nous conseillons, lorsque la parathyroïde inférieure n'aura pas été trouvée à cette place habituelle, de suivre le pédicule thyroïdien inférieur que l'on voit toujours nettement sur la face latérale de la trachée et de la disséquer de bas en haut jusqu'au pôle inférieur de la glande thyroïde. Si, en procédant ainsi, on n'a pas rencontré la parathyroïde inférieure, il faut la chercher plus bas au niveau du thymus. Nous en avons vu siéger au pôle supérieur de cet organe. Enfin, si les recherches ont été infructueuses, il faudra prélever la partie supérieure du thymus et le corps thyroïde, aux fins de coupes sériées, l'une des glandes pouvant être incluse dans ces organes.

« La confusion est fréquente entre une parathyroïde, une glande thyroïde accessoire et un ganglion lymphatique. La distinction est relativement aisée avec un peu d'habitude. Les thyroïdes accessoires sont plus résistantes, et de couleur rouge-brun analogue à celle du corps thyroïde. Les ganglions lymphatiques ont la même consistance que les parathyroïdes, mais ils sont généralement plus volumineux et plus vasculaires, surtout lorsque l'enfant a succombé à une maladie infectieuse. Mais il est des cas difficiles, où la différenciation macroscopique nous a paru impossible. Nous avons alors prélevé tous les organes glandulaires ressemblant de loin aux parathyroïdes pour avoir recours à la différenciation microscopique. »

Caractères microscopiques. — Ils sont très analogues à ceux que nous avons décrits chez le fœtus. La parathyroïde de l'enfant est encore de type compact. De la capsule émanent de fines travées conjonctives, qui contiennent les capillaires et délimitent les groupes des cellules principales.

Certaines de ces cellules possèdent déjà quelques-uns des caractères distinctifs, que nous avons envisagés à l'étude des parathyroïdes de l'adulte. En effet, en outre des cellules chromophobes décrites par Erdheim, Harvier individualise des cellules à protoplasme homogène ou

granuleux, cellules chromophiles qui normalement n'apparaissent guère que vers la 10e année.

Il n'y a pas de graisse intracellulaire, les formations vésiculaires sont absentes ; quant à la substance colloïde, tout au plus note-t-on « au centre d'une travée cellulaire, un petit amas, sous forme de goutte ou de flaque, d'une substance amorphe, homogène, présentant une réaction acidophile analogue à celle de la colloïde thyroïdienne » (1).

Parathyroïdes du vieillard. — A l'opposé des variétés précédentes, les parathyroïdes du vieillard sont caractérisées par l'abondance du tissu conjonctif, de la graisse et des cellules oxyphiles. Les travées conjonctives très développées morcèlent la masse épithéliale en îlots secondaires. Le tissu parathyroïdien affecte une disposition lobulée et les cellules, fortement tassées, sont polyédriques.

ÉTUDE BIOCHIMIQUE DES PARATHYROIDES

Nos connaissances sur la biochimie des parathyroïdes sont bien imprécises. Avant d'envisager les quelques faits qui concernent la nature de l'*hormone parathyroïdienne*, il importe de rappeler les travaux qui individualisèrent, au niveau des parathyroïdes, la substance colloïde, l'iode, le glycogène, les graisses.

Substance colloïde. — Sa présence a été signalée par Sandstrœm. Cette substance apparaît sous forme de gouttelettes réfringentes, homogènes, acidophiles, siégeant à l'intérieur des cellules oxyphiles ou dans leur intervalle, dans les capillaires sanguins et dans les lymphatiques. Mais, ce fait acquis, nos connaissances restent bien imparfaites, puisque l'origine, la nature, la destinée, la valeur de cette colloïde prêtent à discussion.

Benjamins estimait que la colloïde était le témoin d'un processus de désintégration cellulaire. La plupart des expérimentateurs se sont élevés contre cette opinion.

Harvier, en particulier, a pu observer au niveau des cellules chromophiles des figures de sécrétion, qui ne laissent aucun doute. La substance colloïde élaborée est déposée entre des travées de cellules, qui ne présentent aucun signe de dégénérescence. L'opinion de Pépère est très voisine de celle d'Harvier. Les cellules oxyphiles, leur sécrétion achevée, reprendraient l'aspect de cellules fondamentales.

Cette colloïde parathyroïdienne est-elle spécifique ou bien assimilable à la colloïde thyroïdienne ? Un moment défendue, cette dernière opinion ne semble plus soutenable.

(1) Harvier, *loc. cit.*, p. 99-100.

La colloïde parathyroïdienne fait défaut chez les animaux, chez le fœtus et chez l'enfant, alors que la colloïde thyroïdienne est constante dans ces cas. Quelle que soit la voie d'élimination de cette colloïde parathyroïdienne, voie lymphatique pour certains, voie sanguine pour d'autres, une question se pose, non encore résolue, quelle est la valeur de cette sécrétion ? Elle semble secondaire. Comment, en effet, interpréter autrement le rôle d'un produit qui fait défaut chez le fœtus et l'enfant, au moment pourtant où les glandes endocrines atteignent leur maximum d'activité fonctionnelle et qui apparaît, au contraire, de plus en plus abondant à mesure que l'organisme vieillit et que l'appareil endocrinien perd de sa valeur ?

Aucun fait nouveau, que nous sachions, n'est venu infirmer l'opinion qu'émettait Laguesse sur la colloïde parathyroïdienne. « Il semble évident qu'elle ne représente pas le produit principal de sécrétion, ou qu'elle n'en représente qu'une modalité particulière et tardive. Ce doit être un produit accessoire, comme le pense Benjamins (1902), ou une forme accessoire du produit principal. » (Laguesse, 1910).

Iode. — C'est au Professeur Gley que revient le mérite d'avoir dès 1897 décelé la présence d'iode dans les parathyroïdes. Nous ignorons tout de l'origine, de la forme organique, de la voie d'évacuation de cette substance. Son importance ne semble pas vitale, puisqu'à poids égaux la parathyroïde externe du chien contient quatre fois moins d'iode que le corps thyroïde (Chenu et Albert Morel) et que l'ablation d'une parathyroïde ne modifie pas au bout de 16 jours la teneur en iode des glandules restantes. Pourtant, cette opinion n'est pas partagée par tous les auteurs ; Gley estime que l'iode est plus abondant dans les parathyroïdes que dans la thyroïde chez le chien et chez le lapin, et cette prédominance peut atteindre 25 fois le taux thyroïdien chez le lapin et 6 fois chez le chien. On sait d'ailleurs que la quantité d'iode contenue dans le tissu thyroïdien est très variable ; elle dépend, en grande partie, de l'abondance de la colloïde renfermée dans la glande ; peut-être en est-il de même pour les parathyroïdes.

D'après certains auteurs, l'iode dans les parathyroïdes serait sous la forme d'une nucléo-protéïne iodée, tandis que dans la thyroïde il serait sous celle d'une globuline iodée.

Glycogène. — De façon constante le glycogène pourraît être décelé au niveau des parathyroïdes (Petersen) ; les cellules principales en contiendraient relativement beaucoup plus que les cellules oxyphiles, les vaisseaux ou le tissu conjonctif. Les parathyroïdes de l'enfant seraient plus riches en glycogène que celles de l'adulte (Guizetti et Yanase).

Graisses. — L'existence au niveau des cellules parathyroïdiennes de granulations graisseuses a été reconnue par Sandstrœm. Ces granulations, qui apparaissent vers la 3e ou la 4e année, augmentent avec l'âge ;

elles persistent malgré l'inanition ; elles sont digérées par un ferment lipolytique (Pépère). Tantôt multiples, elles criblent le cytoplasme, tantôt plus volumineuses et moins nombreuses, elles forment de larges taches dans le corps cellulaire. Cette graisse est surtout abondante dans les cellules fondamentales. Elle semble bien témoigner de l'activité fonctionnelle des cellules, contrairement à l'avis de certains auteurs qui, avec Muller, la considèrent comme indiquant une dégénérescence cellulaire ; elle interviendrait même, selon Pépère, dans le processus de sécrétion.

L'HORMONE PARATHYROIDIENNE

La nature chimique du produit de sécrétion des cellules parathyroïdiennes n'est pas déterminée. Avec les réserves que comporte un tel fait, il est possible d'admettre cependant, car toutes les observations cliniques et expérimentales s'accordent à le prouver, qu'il existe une hormone parathyroïdienne, excitant fonctionnel spécifique. La nature même de cette hormone nous échappe, mais les nombreuses études, qui se rapportent aux extraits parathyroïdiens, démontrent son efficacité (1). Nous ne retiendrons que les récentes recherches de J.-B. Collip et de ses collaborateurs, recherches poursuivies parallèlement aux travaux analogues de A.-M. Hanson. Ces auteurs ont montré qu'un extrait parathyroïdien suffisamment actif peut modifier, à un degré jusqu'alors insoupçonné, le milieu sanguin de chiens normaux ou parathyroïdectomisés.

Dans ses grandes lignes la préparation de l'extrait de Collip est la suivante : « des parathyroïdes de bœuf sont soumises à chaud à l'action d'HCl à 5 o/o. Le mélange refroidi est ramené à l'aide d'une solution de soude à un *p*H de 8. Puis, par addition progressive d'HCl, les protéines et leurs dérivés sont précipités. Ce précipité isolé par filtration est redissous à chaud dans un milieu faiblement alcalin et une seconde précipitation isoélectrique provoquée. Les deux filtrats successivement obtenus sont mélangés et conservés à la glacière. Suivant le degré de concentration, 1 centimètre cube, 2 centimètres cubes, ou 3 centimètres cubes de cet extrait correspondent à une glande parathyroïde de bœuf, dont le poids moyen est de 0 gr. 25. Notons dès à présent que la teneur en calcium de cette préparation est négligeable.

« Lorsque la concentration est telle, en effet, que 2 centimètres cubes correspondent à une glande, 1 centimètre cube de cet extrait contient 0,009 milligrammes de Ca, 1 milligramme d'azote non protéique et 1 milligramme d'azote protéique.

« Le produit ainsi préparé est « cristal clear » ; il ne détermine pas, injecté sous la peau, de réaction locale ; son principe actif est apparemment insoluble dans l'éther, mais soluble dans l'alcool. Les glandes utilisées doivent être au préalable conservées par réfrigération ou dans

(1) Travaux de Mac Callum et Vœgtlin, Lusena, Leishner, Berkeley et Beebe, etc.

l'acétone anhydre, car on ne peut, en partant de parathyroïdes desséchées, obtenir de bons résultats » (R. Turpin).

Collip a défini « provisoirement » l'unité de *parathyrine*, le centième de la quantité d'extrait capable de produire une élévation moyenne de 5 milligrammes, de la calcémie de chiens normaux, de 20 kilogrammes environ, en une période de 15 heures.

L'INSUFFISANCE PARATHYROIDIENNE EXPÉRIMENTALE

RÉALISATION DE L'INSUFFISANCE PARATHYROIDIENNE

Le choix de l'animal n'est pas indifférent. La plupart des expérimentateurs ont utilisé, en vue de la parathyroïdectomie, le chien, le chat ou le rat. Chacun de ces animaux offre, pour cette étude, des avantages et des inconvénients, en rapport avec l'anatomie de leur système parathyroïdien ou avec leurs réactions post-opératoires.

Le chien. — Les expérimentateurs pour la plupart choisissent cet animal, dont les réactions cliniques sont aisées à apprécier. Il s'adapte sans peine aux régimes alimentaires et l'abondance de ses excréta facilite l'étude des échanges. L. Morel utilisait de préférence le fox de 7 à 10 kilogrammes.

Le système parathyroïdien du chien est assez analogue à celui de l'homme. Cet animal possède quatre parathyroïdes.

La parathyroïde externe ou supérieure siège sous la capsule thyroïdienne, au niveau du 1/3 supérieur de la face externe du lobe thyroïdien, plus près du bord antérieur que du postérieur. Elle est encapsulée et facile à énucléer. Son épaisseur est de 2 millimètres, son diamètre de 5 millimètres, sa forme lenticulaire. Suivant Alquier, cette glandule serait toujours irriguée par une branche de l'artère thyroïdienne supérieure.

La parathyroïde interne ou inférieure est intrathyroïdienne. Elle siège un peu au-dessus du milieu du grand axe du lobe thyroïdien, plus proche de la face trachéale de ce lobe que de son centre. Elle est beaucoup plus délicate à trouver que la parathyroïde supérieure, d'autant que sa taille est moindre, surtout à gauche. De ce côté, son volume, en effet, ne dépasse guère celui d'un grain de mil.

Les rapports des parathyroïdes du chien sont d'ailleurs aussi variables que ceux des parathyroïdes de l'homme, et leur ablation complète est de réalisation difficile, en raison de la fréquence des parathyroïdes accessoires, à connexions thyroïdiennes, ou bien aberrantes.

Le chat. — Cet animal présente certains avantages sur le chien. Il résiste mieux aux traumatismes opératoires ; la chatte porte plus souvent que la chienne et moins longtemps. Par contre, sa docilité est moindre et la fréquence des parathyroïdes thymiques accessoires implique, en vue d'une parathyroïdectomie complète, l'ablation du thymus cervical ; en effet, les parathyroïdes thymiques existeraient, selon Morel et Harvier, dans 50 o/o des cas.

Ce fait excepté, la topographie des parathyroïdes du chat rappelle celle des parathyroïdes du chien.

La glandule supérieure et externe siège aux environs de la face externe du pôle supérieur, près du bord antérieur. Sa forme est lenticulaire, sa teinte jaune orange.

La glandule inférieure et interne siège au niveau de la partie moyenne de la face interne du lobe thyroïdien.

Les parathyroïdes du chat sont souvent accessibles toutes les quatre et énucléables sans thyroïdectomie.

Le rat. — Cet animal se prête très bien, en raison de sa résistance, à l'étude des accidents chroniques : ainsi Erdheim, effectuant sur 12 rats une parathyroïdectomie complète, conserve tous ses animaux vivants jusqu'au 54e jour ; le dernier meurt le 162e jour. L'ablation des glandules est malheureusement très délicate, du fait de leurs dimensions et de l'existence d'une seule paire, complètement incluse dans le corps thyroïde. Une parathyroïde siège dans chaque lobe, à l'union du 1/3 supérieur et des 2/3 inférieurs du bord antéro-externe. Il faut donc effectuer une thyro-parathyroïdectomie « opération délicate, à cause des petites dimensions de l'animal et des adhérences extrêmement solides que l'organe contracte avec le larynx et l'œsophage » (Cristiani). Il existe en outre des parathyroïdes accessoires, intrathymiques, mais dont les fonctions vicariantes ne peuvent entraver l'évolution des accidents consécutifs à la thyroparathyroïdectomie.

TECHNIQUE DE L'ABLATION DES PARATHYROIDES DU CHIEN

L'ablation idéale doit être limitée aux seules glandules. Cette intervention, sans doute, a l'avantage de ne pas compromettre le fonctionnement des organes voisins, mais on ne peut la réaliser chez les animaux dont les parathyroïdes sont toujours internes, tels le rat, ou souvent intrathyroïdiennes, tels le chien.

Par ailleurs, les examens histologiques des pièces prélevées, contrôle indispensable, montrent la fréquence des erreurs trop souvent inhérentes à cette méthode. Rogers et Fergusson, cités par L. Morel, prélevèrent sur le chien ou le cheval, au cours de nombreuses dissections, les organes juxta-thyroïdiens qui semblaient, à l'œil nu, être des parathyroïdes. L'examen histologique de 253 pièces permit d'identifier :

91 fois parathyroïdes.
117 » tissu thyroïdien.
45 » ganglions.
17 » thymus.
3 » graisse.
4 » tissu conjonctif.
1 » glande muqueuse.

Pour cette raison, l'extirpation élective des glandules, malgré les erreurs dont elle est passible, doit être préférée aux méthodes de destruction, qui ne permettent pas l'identification microscopique. Parmi les autres techniques proposées, nous retiendrons : la thermo-destruction, les ligatures vasculaires, les injections vasculaires. Les injections de sérum parathyrotoxique ne sont pas recommandables, car l'action élective des sérums cytotoxiques n'est pas démontrée. Quant à la radiothérapie, utilisée par Roussy et Clunet dans le traitement de la maladie de Parkinson, en raison de la radiosensibilité des cellules parathyroïdiennes, elle n'a pas reçu, que nous sachions, d'application expérimentale.

En pratique, l'ablation des parathyroïdes du chien comporte, en même temps, l'excision d'une partie du corps thyroïde, dont un segment suffisant est respecté pour éviter les accidents thyréoprives. Deux méthodes sont préconisées, suivant qu'on désire effectuer une parathyroïdectomie complète ou partielle.

Parathyroïdectomie complète. — La technique suivante est proposée par L. Morel, d'après Berkeley et Beebe : « Un fil à ligature assez gros est jeté sur le lobe thyroïdien, en AB, et serré doucement, sans violence.

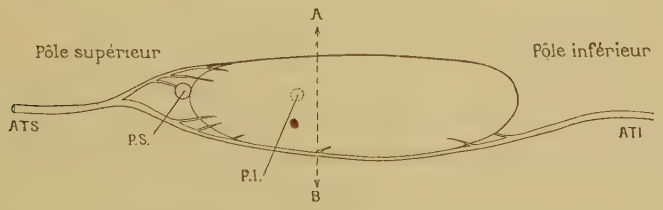


Fig. 4. — Schéma d'une lobectomie partielle (d'après L. Morel).

Une autre fil est jeté sur l'artère thyroïdienne supérieure ATS. La moitié supérieure du lobe thyroïdien comprise entre ces deux ligatures est enlevée. La moitié inférieure du lobe, en connexion avec l'artère thyroïdienne inférieure ATI, est laissée en place. Ainsi l'insuffisance thyroïdienne est évitée, et dans la grande majorité des cas les parathyroïdes sont enlevées. Sur 23 cas, je n'ai eu que deux échecs, l'un est resté sans explication à l'autopsie. Dans le second, il y avait, au centre du moignon thyroïdien gauche, une grosse parathyroïde interne, bas située, respectée par la ligature sus-jacente, et hypertrophiée secondairement. Restent

21 cas, dans lesquels les symptômes parathyréoprives ne manquèrent pas d'apparaître dans les délais habituels, ce qui me porte à croire que l'extirpation parathyroïdienne était complète ».

Il s'agit là d'une opération bâtarde, d'un pis-aller ; il est évident que l'ablation exclusive de la totalité des parathyroïdes, quand elle est possible, est une intervention plus correcte. Mais, cette réserve formulée, la lobectomie partielle est une opération recommandable, imposée, du reste, la plupart du temps par les conditions anatomiques.

Parathyroïdectomie partielle. — Elle comporte l'excision d'un lobe thyroïdien avec les deux parathyroïdes homologues, l'excision de la parathyroïde externe opposée. On laisse donc en place la moitié du corps thyroïde avec la parathyroïde interne qu'il contient. Celle-ci peut souvent être décelée en regardant, de face, par transparence, le lobe thyroïdien vivement éclairé en arrière.

Harald A. Salvesen, qui conseille cette technique, a constaté par ailleurs que la plaie suppure souvent quand on la ferme en trois plans : muscles, fascia et peau. La cicatrisation se fait *per primam*, si on ne suture pas le plan musculaire.

ÉTUDE DES MANIFESTATIONS CLINIQUES DE L'INSUFFISANCE PARATHYROIDIENNE

L'ablation des parathyroïdes entraîne des troubles profonds de l'organisme, parmi lesquels dominent les signes d'hyperexcitabilité neuromusculaire, qui se traduisent cliniquement par des accès de tétanie aiguë.

Deux variétés de tétanie parathyréoprive ont été décrites, une forme aiguë, une forme latente. La première est consécutive à l'ablation totale des parathyroïdes ; rapidement fatale, elle n'est guère favorable à l'observation. La seconde, qui permet d'étudier les conséquences cliniques et biochimiques de l'insuffisance parathyroïdienne, est malheureusement de réalisation difficile. Vassale, semble-t-il, l'effectua pour la première fois en 1898. La chienne, dont il rapporte l'observation, avait été privée de trois parathyroïdes. Aussitôt après l'opération, elle présenta des signes transitoires de tétanie aiguë, puis entra dans une phase de tétanie latente. Dix-huit mois plus tard, mettant bas huit petits, elle présenta durant la période de lactation une nouvelle attaque aiguë. Contrairement à l'assertion de Biedl, divers expérimentateurs, dont Tanberg, ont montré que la tétanie latente n'apparaît pas nécessairement après l'ablation de trois parathyroïdes. Il est impossible de présumer la valeur des fonctions vicariantes de la parathyroïde restante et des glandules accessoires. Confirmant ce fait, Harald A. Salvesen écrit, dans son récent mémoire :

« The production of latent (and chronic tetany) will, therefore, be merely accidental ». Ces réserves faites, nous schématiserons dans les lignes qui suivent les accidents cliniques, puis les perturbations humorales d'un chien fox, de 2 à 3 ans par exemple, dont la tétanie parathyréoprive affecte une allure chronique, après une première phase aiguë. La description des accidents de la première période est en majeure partie empruntée à l'ouvrage de L. Morel (1).

PÉRIODE DE TÉTANIE AIGUE

Début. — La période d'incubation, de 48 heures environ après ablation complète des glandules, est en moyenne d'une durée double après ablation partielle. Des troubles de l'état général sont tout d'abord observés. L'animal paraît triste, inquiet ; il s'agite, se plaint. L'anorexie, la constipation sont habituelles et les urines rares, malgré la polydipsie. En même temps, l'attention est attirée par un défaut de souplesse, avec tremblement fibrillaire de la langue : à intervalles irréguliers apparaît un tremblement musculaire « analogue à celui des chevaux piqués par une mouche » (L. Morel).

Après ce début, rarement plus précoce, parfois plus tardif, apparaissent les accès convulsifs épisodiques, sur un fond de manifestations morbides permanentes.

Accès convulsif. — Il peut être spontané ou bien provoqué par le bruit, la lumière, un attouchement quelconque. Des frémissements musculaires apparaissent au niveau des masséters et des temporaux ; ils s'étendent aux muscles de la langue, de la lèvre supérieure, des oreilles, des épaules et se généralisent bientôt à la plupart des groupes musculaires du corps. En quelques instants, ce tremblement s'amplifie et les accidents vont évoluer en deux phases, clonique puis tonique.

Pendant la phase clonique, qui dure de deux minutes à une heure, les mouvements des pattes antérieures rappellent ceux d'un chien qui se noie, tandis que les pattes postérieures sont animées d'un mouvement de pédale.

Pendant la phase tonique, l'animal rigide est étendu sur le côté, ses quatre membres en extension. Les pattes, du côté qui ne repose pas sur le sol, sont soulevées de terre. La nuque est en extension ; la lèvre supérieure découvre les canines. Morel a constaté parfois la morsure de la langue. Divers symptômes peuvent être observés, contemporains de l'accès. L'oreille est chaude, la patte brûlante, la muqueuse buccale est rouge et même violacée. La température de l'animal s'élève progressivement pour

(1) L. Morel, *loc. cit.* La description clinique de la tétanie parathyréoprive a fait l'objet de publications complémentaires de nombreux auteurs, en particulier de Biedl, 1916 à 1922, de Noël Paton et Findlay, 1916.

atteindre son maximum une demi-heure après le début des accidents aigus ; ainsi Gley a observé une élévation thermique atteignant 43°6.

Les plus hautes températures ne correspondent pas aux accès les plus violents. Une polypnée thermique se surajoute à la polypnée toxique permanente de l'animal. Le pouls est incomptable ; la tension artérielle monte rapidement à 20, 21, 22 centimètres de Hg.

L'évolution de cette crise tétanique est variable. Tantôt la mort survient par asphyxie, en rapport avec un spasme laryngé, une contracture du diaphragme. Tantôt, après une période de coma ou d'obnubilation avec respiration stertoreuse, l'animal trébuchant, maladroit, animé de tremblements, de secousses intermittentes, se met debout et fait quelques pas. Une émission involontaire d'urine peut marquer la fin de l'accès.

Tantôt enfin, sans transition appréciable, un état normal fait suite à l'état de crise. « L'animal était en plein accès tétanique, en opisthotonos, presque sans mouvements respiratoires, et tout à coup, au bout d'un temps très court, on le vit se lever, les pattes encore un peu rigides et se tenir debout, chancelant, mais conscient, sans polypnée et relativement calme. Une demi-heure après il semblait être un chien normal » (M. Ségale).

La tension artérielle redevient normale, l'accès terminé ; une période d'hypothermie survient en général, 1 à 2 heures après la poussée thermique.

Intervalle des accès. — Les accidents morbides sont dominés par un état de dépression et d'émaciation extrême avec troubles moteurs.

Troubles nerveux. — Les troubles de la *motilité* sont au premier plan. L'hypersthénie de ces animaux se traduit par du tremblement, des trémulations fibrillaires. Ces accidents sont localisés ou généralisés, permanents ou intermittents et provoqués alors par toute incitation extérieure. Il n'est pas rare de constater de l'hyposthénie, qui peut évoluer contemporaine des accidents précédents ou les remplacer. Chez le singe, la paralysie des muscles extenseurs de la main, chez le chien la paralysie des muscles masticateurs ont été observées. Suivant la prédominance de ces troubles hypersthéniques ou hyposthéniques, deux types de démarche peuvent être observés. Dans le premier cas, la marche peut être impossible ; elle est « précautionneuse », si la rigidité n'entraîne qu'une inaptitude partielle. Un certain degré d'ataxie peut, en outre, compliquer le trouble de la motilité volontaire.

Dans le second cas, la démarche est dite « en roue », si l'animal prend point d'appui sur la face dorsale de ses pattes antérieures ; elle est dite « fléchissante », lorsque, du fait de la parésie des muscles du train postérieur, l'allure du chien rappelle celle de l'hyène.

La *sensibilité* subjective de l'animal est toujours atteinte. Les douleurs spontanées sont possibles provoquant des plaintes, des cris, des gémisse-

ments. Mais surtout domine un prurit intolérable, localisé aux pattes, que le chien mordille jusqu'au sang, et au museau, qu'il frotte aux aspérités de sa cage. Le moindre contact, l'électrisation de faible intensité provoquent des réactions violentes.

L'exploration des fonctions *sensorielles* montre une atteinte inégale des différents appareils.

L'olfaction et la gustation semblent intactes, puisque l'animal distingue l'eau pure, qu'il boit volontiers, de l'eau sucrée ou acidulée, qu'il délaisse (L. Morel). Schiff est le seul auteur, à notre connaissance, qui ait signalé de l'hyperacousie.

Par contre, la vision est en général profondément touchée dès cette période des accidents post-opératoires (Gley et Rochon-Duvignaud). Ce sont des lésions inflammatoires : larmoiement, conjonctivite, kératite, blépharite. Ce sont des troubles fonctionnels : photophobie, particulièrement fréquente pour L. Morel. La musculature externe et l'interne du globe oculaire peuvent être atteintes, d'où le strabisme ou la mydriase. L'enophtalmie ou l'exophtalmie semblent plus rares et plus tardives.

Enfin, la souffrance du système nerveux de l'animal parathyroïdectomisé se traduit encore, dans l'intervalle des accès, par un état d'excitation, de tristesse hargneuse, dont l'intensité est anormale. Le chien va et vient sans but, la tête basse. Ses gémissements sont de temps en temps entrecoupés de hurlements. Parfois même, surviennent de brusques accès de terreur et l'animal « les yeux fixes et durs, la queue basse, le poil hérissé » paraît « en proie à quelques hallucinations » (Morel), ou bien encore, dans un accès de fureur subit, il se précipite avec rage contre les parois de sa cage. D'autres fois, stupide, il marche à reculons ou rythme sa démarche.

Troubles digestifs. — L'atteinte de l'appareil digestif est constante. Deux signes fonctionnels en particulier sont communs : l'inappétence et la polydypsie. L'inappétence, relative ou absolue, est souvent élective, l'animal refusant les aliments solides et les graisses. La polydypsie paraît en rapport avec la résistance de l'animal aux suites opératoires. Plus il boit et plus le pronostic est favorable. L'eau pure est préférée à toute autre boisson.

Par ailleurs, l'examen systématique du tube digestif décèle des troubles à différents étages.

La difficulté de préhension et de mastication des aliments est liée plus souvent au trismus qu'à la parésie des muscles masticateurs.

Le ptyalisme est habituel. L. Morel ne le rattache pas à la sialorrhée ; il s'agirait, pour cet auteur, d'une gêne à la déglutition de la salive, entraînant une hypersalivation apparente.

La stomatite, quand elle existe, est en général préterminale. Gley, surtout, a insisté sur la dysphagie. C'est une des causes de l'inanition. Très souvent, l'animal rejette sa nourriture, qu'elle soit solide ou liquide, après de vains efforts de déglutition, qui rappellent ceux des enfants atteints

d'abcès rétro-pharyngien. Les vomissements, fréquents, viennent encore compliquer les troubles précédents. Ils peuvent être alimentaires, aqueux, bilieux et même teintés de sang à la période préterminale. Les lavages d'estomac n'ont pas d'effet favorable, bien au contraire, car en général l'introduction de la sonde provoque un accès convulsif.

La stase fécale avec météorisme est le plus courant des accidents intestinaux. Elle paraît responsable de l'abondance des fermentations anormales, qui dégagent une odeur de putréfaction. Il est beaucoup plus rare que l'animal souffre de diarrhée avec selles glaireuses et sanglantes.

Troubles respiratoires (1). — La polypnée est habituelle. Elle relèverait de deux étiologies. La polypnée toxique, dont Gley établit la nature dès 1893, est précoce, antérieure même, souvent, aux accidents convulsifs. Elle est constante, indépendante de la forme évolutive des accidents parathyréoprives et des réactions thermiques de l'animal. Elle est permanente. Une polypnée de 100 à 110 respirations par minute peut être observée, par exemple, chez des animaux dont la température oscille entre 39° et 40°. Le rythme moyen serait 100.

Mais, d'une façon transitoire, peut apparaître une polypnée thermique, mise en valeur par Ch. Richet. Elle survient pendant l'accès convulsif, contemporaine de l'hyperthermie, et cesse quelques minutes après lui.

En outre de ces polypnées, l'animal présente une grande instabilité du rythme respiratoire, qui est influencé par le travail, la marche, la température extérieure. Certains auteurs ont observé, rarement à la vérité, des rythmes respiratoires spéciaux : respiration périodique (Colzi), respiration de Cheyne-Stokes (Albertoni et Tizzoni), respiration asthmatiforme (Marchesi).

Troubles cardio-vasculaires. — Leur évolution est parallèle à celle des troubles respiratoires. Le pouls, menu et dépressible, bat en général au-dessus de 100 ; la tension artérielle, normale au début de la période post-opératoire, s'élèverait ensuite au-dessus de la normale.

Troubles thermiques. — Le fait dominant est l'instabilité, qui traduit un trouble de la régulation thermique. L'hypothermie est habituelle dans l'intervalle des accès convulsifs. Elle est en moyenne de 36°, c'est-à-dire de 2°5 au-dessous de la normale. Les chiffres suivants d'hypothermie ont été rapportés :

Albertoni et Tizzoni : 1° au-dessous de la normale.
Sanquirico et Canalis : 3° au-dessous de la normale.
Ughetti : 4° au-dessous de la normale.

Elle peut s'accentuer à mesure que progressent les accidents et même

(1) Signalés par Schiff et particulièrement étudiés par Gley.

s'exacerber par crises. C'est dans ces dernières conditions que Gley a pu observer un véritable collapsus thermique qui atteignit 26°.

Evolution. — La parathyroïdectomie totale est toujours mortelle pour le chien. L'animal succombe en moyenne en 9 jours : les chiffres extrêmes rapportés par Gley sont 2 et 21 jours. La mort subite par syncope, par spasme de la glotte ou du diaphragme, est peu fréquente. En général, les accidents terminaux sont rapidement progressifs. « L'animal, vers le 8e jour, arrive ainsi à la période terminale, très amaigri et très faible. Il répand une odeur infecte. Les accès sont moins violents, mais plus fréquents. Couché sur le flanc, le chien, la gueule entr'ouverte, sanglante, laisse pendre sa langue violacée. Il se refroidit progressivement et asphyxie. La respiration, rare et profonde, devient irrégulière, une courte période de contracture en extension succède aux convulsions, puis l'animal meurt sans se débattre. La mort survient en moyenne le 9e jour. » (L. Morel).

Lorsque les accidents consécutifs à une parathyroïdectomie partielle évoluent de façon favorable, l'animal, après une phase plus ou moins typique de tétanie aiguë, entre dans la période de tétanie latente décrite par Vassale.

PÉRIODE DE TÉTANIE LATENTE

Pendant cette phase, l'animal soumis à un régime bien équilibré, dont nous envisagerons plus loin les caractères, peut présenter un aspect très voisin de la normale. Les fonctions vicariantes du tissu parathyroïdien non extirpé suffisent à le préserver des accidents cliniques de tétanie aiguë. Mais survienne une cause intercurrente, écart de régime, gravidité, lactation, infection, l'équilibre est rompu. Ainsi la chienne de Vassale put présenter un accès de tétanie aiguë, après 18 mois de parfaite santé.

Cette tétanie latente est intéressante non seulement au point de vue clinique, mais encore au point de vue bio-chimique ; elle est accompagnée, en effet, de perturbations humorales, dont l'étude est possible grâce à l'allure chronique des accidents.

Mais, avant de décrire le syndrome humoral, les troubles des échanges de l'animal parathyroïdectomisé, il importe d'envisager les accidents très particuliers, qui compliquent l'évolution de la tétanie chronique.

Ces accidents portent surtout sur le *système osseux*, sur le *système tégumentaire* et ses *annexes*, sur l'*appareil de la vision*.

Altérations de la peau et des phanères. — *Les altérations cutanées* ne sont pas exceptionnelles. Elles revêtent l'allure de troubles trophiques. L. Morel a observé chez une chienne opérée deux ulcérations symétriques,

bilatérales, au niveau du zygoma. Elles étaient peu profondes, du diamètre d'une pièce d'un franc et à bords déchiquetés.

Des ulcérations analogues avaient été signalées par Gley, dès 1892, au niveau des pattes. Leur caractère essentiel, selon L. Morel, serait de résister à tout traitement et de guérir spontanément, lorsque les accidents parathyroïdoprives diminuent de fréquence et d'intensité.

Les *troubles des phanères* sont pour ainsi dire constants. La chute des poils de l'animal parathyroïdectomisé est habituelle (1). Les altérations dentaires sont constantes chez le rat. Décrites par Erdheim, elles surviennent 6 à 10 semaines après l'opération. Des îlots opaques apparaissent sur la face antérieure des incisives ; de couleur blanchâtre ils forment un croissant étendu de la base à la pointe de la dent. Celle-ci peut se briser spontanément au niveau de la tache. Les incisives supérieures sont tout d'abord lésées, puis les inférieures. Mais ces dernières, fait curieux, ne se reconstitueraient pas après fracture au contraire des précédentes. Souvent ces dents altérées entretiennent des ulcérations gingivales.

Ces lésions ont été confirmées par Iselin. Récemment (1926) D. Cohen reprenant leur étude, distingue des taches noires sur la face externe de la dent, près du rebord gingival, des taches brunes qui donnent aux incisives un aspect sale, et des taches blanches. L'incisive présente une surface rugueuse vers sa partie moyenne. Les dents opposées aux dents fracturées s'incurvent.

Troubles de l'ostéogenèse. — Ces troubles ont été étudiés par différents auteurs, en particulier Iselin, Canal et surtout L. Morel.

Le retard de la croissance a été signalé par Iselin. Harvier a confirmé ce fait chez le lapin et le chat, ainsi que chez les rats parathyroïdectomisés. Le squelette de l'animal opéré est petit dans son ensemble, sans être altéré dans sa forme. La moelle osseuse prend un aspect folliculaire ; sa consistance est lymphoïde plutôt que graisseuse.

Chez de tels animaux, suivant la remarque de Canal, existe un retard dans la consolidation des fractures, qui porte sur la substitution du cal osseux au cal cartilagineux.

Les études de L. Morel, surtout, ont précisé nos connaissances sur les rapports des parathyroïdes et de l'ostéogenèse chez un animal en voie de croissance. Dans un temps donné, l'accroissement osseux d'un lapereau qui reçoit de l'extrait parathyroïdien est double de celui du témoin. Cette accélération du processus ostéogénétique, qui ne s'observe pas chez l'animal adulte, comme l'a montré récemment à nouveau H. A. Salvesen, est aisée à mettre en valeur en mêlant de la garance, pendant la durée de l'expérience, aux aliments des animaux utilisés et des témoins. La teneur en calcium des aliments serait indifférente.

(1) Chute des poils du rat (Iselin, 1908). Chute des poils du lapin au niveau des parties antéro-latérales du thorax et de l'abdomen (Harvier, 1909). Canitie progressive de la chatte (L. Morel).

Le même auteur a confirmé, sur le chat non encore adulte, l'effet nocif de la parathyroïdectomie sur la durée de consolidation des fractures. Ce retard est beaucoup moins évident chez le chat, dont la croissance est achevée.

Troubles oculaires. — Les animaux parathyroïdectomisés présentent un trouble très particulier de la vision. C'est une véritable cataracte expérimentale, décrite par Erdheim.

Troubles de l'état général. — La nutrition de ces animaux est profondément troublée. L'étude des échanges, que nous envisageons plus loin, permet de mesurer l'importance de ces perturbations. L'amaigrissement est de règle, allant de pair avec des troubles digestifs (1).

L'examen électrique des fonctions neuro-musculaires extériorise dans l'intervalle des crises leur état d'hyperexcitabilité. Nous verrons plus loin, à propos de l'étude de la tétanie en clinique humaine, comment l'un de nous a été amené, avec G. Bourguignon, à substituer au test classique d'Erb, celui de la *chronaxie*, seul conforme aux lois de l'électrophysiologie moderne.

ÉTUDE DES TROUBLES BIOCHIMIQUES DÉCLANCHÉS PAR L'INSUFFISANCE PARATHYROIDIENNE

Lorsqu'on aborde le problème si complexe des troubles biochimiques, déclanchés par l'ablation des parathyroïdes, on est frappé du contraste qui existe entre l'abondance des faits observés et le petit nombre des résultats dûment établis. De telles recherches, en effet, se heurtent d'une part à de grandes difficultés expérimentales et, d'autre part, chaque physiologiste poursuit bien souvent ses travaux, guidé plutôt par son inspiration personnelle que par les faits qu'établirent ses devanciers.

LE SANG

Les éléments figurés. — Le globule rouge. — L'ablation des parathyroïdes ne semble pas modifier profondément le taux des globules rouges (Sanquirico et Canalis). Horsley pourtant a signalé de l'hypoglobulie. La teneur en hémoglobine pourrait s'abaisser de même que la résistance globulaire (Botazzi, 1894). Selon Gley et Langlois, ce dernier trouble serait en rapport avec la présence, dans le sang circulant, d'une substance toxique pour les hématies.

(1) Keeton a signalé chez le chat la diminution de la sécrétion gastrique et Tanberg la diarrhée fréquente des animaux parathyroïdectomisés.

Les globules blancs. — Certains auteurs, à la suite de Zezas, signalent l'augmentation numérique possible des globules blancs avec tendance à la disparition des éosinophiles.

Il importe de n'envisager qu'avec la plus grande réserve ces variations des éléments figurés au cours de l'état parathyréoprive. Pour la plupart, en effet, ces constatations ont été faites après thyroparathyroïdectomie. Or l'ablation du corps thyroïde provoque, à elle seule, des troubles leucocytaires. Du Castel, entre autres, a constaté parfois une leucocytose momentanée ou non, parfois une leucopénie.

Le plasma. — **Caractères physiques.** — Indice réfractométrique. — Dans un cas de tétanie parathyréoprive humaine, R. Turpin constata l'élévation du taux des albumines du plasma : dans l'intervalle des accès, la teneur en albumines totales du plasma s'élevait à 90,9 gr. p. 1000. Ce fait a été confirmé récemment par I. Parhon et L. Ballif. Selon ces auteurs, l'ablation de l'appareil thyroparathyroïdien élève le taux des albumines sériques. Cette élévation est plus forte chez les animaux, qui ont gardé du tissu thyroïdien, que chez ceux, dont les deux lobes thyroïdiens ont été extirpés en même temps que les parathyroïdes.

Viscosité. — La viscosité du sérum, dans les formes graves de tétanie parathyréoprive serait légèrement augmentée selon E. Gardella. Avant cet auteur, Fano et Rossi n'avaient pas noté de modifications de la viscosité sanguine après thyroparathyroïdectomie.

Les recherches de E. Gardella lui ont, en outre, permis de constater que cette intervention détermine chez l'animal une élévation possible, mais en tout cas légère, de la *conductivité électrique* du sérum, avec exagération minime de la *pression osmotique*, et marquée de la *coagulabilité à la chaleur*.

Equilibre acidobasique. — Le caractère des perturbations de l'équilibre acide-base du plasma à la suite de l'ablation des parathyroïdes a provoqué et suscite encore de nombreuses controverses.

Wilson et ses collaborateurs, puis Mac Cann insistèrent sur l'hyperalcalinité, consécutive à la parathyroïdectomie.

Dès 1915 en effet, Wilson, Stearns et Thurlow montrèrent, d'après les variations de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine, de la tension du CO^2 alvéolaire et de la concentration en ions H^+, qu'une hyperalcalinité sanguine précède chez l'animal opéré l'attaque de tétanie. L'accès aigu passé, survient une acidose sanguine que met en valeur la chute de la tension du CO^2 alvéolaire. Par ailleurs, ces expérimentateurs constatèrent l'influence inhibitrice qu'exercent sur les accès les médications acidosantes.

Wilson, Stearns et Jeanney notèrent des variations urinaires parallèles. Avant l'accès qui suit de près l'intervention, on constate une diminution de l'excrétion des acides et de l'ammoniaque urinaire, en même

temps que du C_H. Des variations inverses sont observées dans le décours et à la suite de l'accès.

Ces faits ne furent pas admis sans conteste, et de nombreux expérimentateurs s'élevèrent contre une telle conception. Hastings et Murray ne constatèrent pas l'élévation du *p*H du plasma chez leurs chiens après extirpation des parathyroïdes, et même virent s'abaisser la réserve alcaline, au contraire de l'augmentation signalée par Mac Cann. Underhill et Nellans, à leur tour, rejettent l'éventualité d'une hyperalcalinité sanguine. H.-A. Salvesen observe également une chute de la réserve alcaline lors des convulsions, sans pousser plus avant l'étude de l'équilibre acide-base du plasma.

A l'aide de ces faits, Greenwald rejette la théorie de l'alcalose responsable des accès de la tétanie parathyréoprive. Au cours de récentes expériences, ce même auteur n'observa pas de différences appréciables entre les valeurs du « titratable alkali » du sang de trois chiens, l'un examiné alors que la tétanie commençait à se manifester après l'opération, le second en état d' « active tetany », le troisième étant un témoin.

Ainsi se trouvent simultanément attaquées les théories de l'alcalose et de l'acidose, cette dernière autrefois envisagée par L. Morel, alors que les notions modernes sur l'équilibre ionique des milieux organiques n'étaient pas adaptées aux recherches de physiologie expérimentale. Une étude approfondie de Cruikshank permet de concilier en partie ces différents faits contradictoires.

D'après cet auteur, l'ablation des parathyroïdes détermine vingt-quatre heures après l'opération une élévation du *p*H du plasma, qui monte de 7,369 à 7,523. Dès la quarante-huitième heure, on note une valeur légèrement moindre : 7,413, mais encore supérieure de 0,044 au chiffre initial. Dès lors, le *p*H va s'abaisser graduellement. Sa valeur, soixante-douze heures après l'intervention, n'est plus que 7,301. Cette alcalose de l'état « quiescent » de la période post-opératoire de la parathyroïdectomie, Cruikshank l'explique par un déficit de la teneur du sang en CO^2. La respiration forcée, qui est souvent constatée à la suite de cette intervention, ferait varier, comme dans la tétanie par hyperpnée volontaire, le rapport $\frac{BHCo^3}{H^2Co^3}$, et cette modification de l'un des plus importants des systèmes tampons de sa régulation neutralisatrice retentirait sur la concentration en ions H^+ du sang. Des constatations semblables ont été faites en clinique humaine, au cours de l'étude d'un cas de tétanie parathyréoprive, par P. Sainton, R. Turpin et Ch. O. Guillaumin.

Par contre, à mesure que se développe la tétanie aiguë, les variations de l'équilibre acides-bases s'orientent vers une acidose de plus en plus marquée, en rapport avec la chute de la réserve alcaline. Selon Cruikshank, cette évolution vers l'acidose est probablement hâtée, mais non uniquement déterminée, par les contractions musculaires. Celles-ci provoquent, en effet, l'apparition d'éléments acides dans le milieu sanguin, et Cooke a constaté la présence d'acide lactique dans les urines au cours de tétanies aiguës.

Caractères chimiques. — Matières protéiques. — L'ablation des parathyroïdes, d'après H.-A. Salvesen, ne paraît pas modifier le taux de l'*azotémie*. Par contre, cette intervention semble faire varier la teneur du sang en déchets azotés. Mac Callum, puis Carlson et Jacobson, les premiers, signalèrent l'augmentation de la concentration du sang en *ammoniaque*.

Les chiffres suivants peuvent être rapportés à titre d'exemple :

Chat normal, ammoniémie = 1,57 mgr. p. 100 centimètres cubes.
Chat parathyroïdectomisé, ammoniémie = 2,53 mgr. p. 100 centimètres cubes.
(Carlson et C. Jacobson, 1909).

Arguant de ce fait, Kandell admit que les parathyroïdes intervenaient dans la formation de l'urée en partant de l'ammoniaque, mais des recherches de contrôle controuvèrent les précédentes constatations (Albertoni, Greenwald, Carlson et Jacobson) et Carlson et Jacobson abandonnèrent leur théorie de la tétanie par intoxication ammoniacale. Selon Noël Paton et ses collaborateurs, dont nous envisagerons les recherches à l'étude des éliminations urinaires, la teneur du sang en *guanidine* s'élèverait après parathyroïdectomie.

Hydrates de carbone. — Underhill et Blatherwick ont constaté chez les chiens opérés une hypoglycémie que ne confirmèrent pas Hastings et Murray, ni H.-A. Salvesen. Toutefois, ce dernier auteur à la suite de Hirsch et Marine, de Underhill et Saiki, note une diminution de la tolérance de l'animal au glucose, surtout pendant les crises tétaniques. Cette tolérance varie parallèlement à la valeur de la calcémie, et dans le même sens. Il est intéressant de rapprocher de ce dernier fait l'observation de R. Turpin, qui constata, dans une observation de tétanie parathyréoprive humaine, une hypoglycémie contemporaine de l'hypocalcémie. Ces deux valeurs s'élevèrent parallèlement, sous l'influence d'une cure de rayons ultra-violets, jusqu'à la normale.

Il semble, d'après les récents travaux de C.-I. Parhon et Hélène Derevici, que ces variations de la glycémie sont au moins en partie fonction de l'atteinte thyroïdienne associée à la parathyroïdectomie. La glycémie des moutons éthyroïdés est inférieure à la normale (Bodansky).

En effet, la glycémie abaissée lorsque l'ablation des parathyroïdes, plus ou moins étendue, est associée à l'ablation thyroïdienne, ne varierait pas lorsqu'une quantité notable de tissu thyroïdien est conservée après parathyroïdectomie.

Une récente contribution à cette étude vient d'être apportée par Magenta. Cet auteur a recherché les effets de l'insuline sur des chiens parathyroïdectomisés, aux diverses périodes de la tétanie. Il a pu constater que la sensibilité de ces animaux à l'égard de l'extrait pancréatique était accrue, pendant les phases convulsives. Il semble donc que les crises tétaniques, plutôt que l'ablation glandulaire, diminuent la résistance de l'animal à l'égard de l'insuline.

Graisses. — Nous n'avons connaissance à ce propos que des recherches de Tanberg, qui constata l'élévation de la lipémie. Il n'est peut-être pas sans intérêt de noter que, parmi les différents éléments qui accompagnent à l'état normal la graisse du sérum, la cholestérine prend place à côté des savons, de la glycérine, etc... Or selon Rémond, Colombiès et Bernardberg, l'ablation des parathyroïdes entraînerait de l'hypercholestérinémie. Nous envisagerons plus loin les relations possibles entre le trouble du métabolisme des graisses, secondaire à la parathyroïdectomie, et l'acétonurie observée dans cet état.

Matières minérales. — Parmi tous les faits biochimiques mis en valeur après la parathyroïdectomie, le mieux établi paraît bien l'*hypocalcémie*. C'est en 1909 que Mac Callum et Vœgtlin décelèrent les troubles du métabolisme du calcium et qu'ils évoquèrent leurs rapports possibles avec les variations de l'excitabilité neuro-musculaire. Malgré de rares contestations, l'hypocalcémie de l'insuffisance parathyroïdienne semble aujourd'hui indiscutable. Elle vient d'être confirmée indirectement par les recherches de Collip sur l'action des extraits parathyroïdiens. Dans son récent mémoire, H. A. Salvesen note que la calcémie moyenne normale du chien, 10 mgr. 35 pour 100 centimètres cubes, tombe toujours au-dessous de 7 milligrammes pour 100 centimètres cubes après ablation des parathyroïdes. Une certaine relation existerait, selon cet auteur, entre le degré de l'hypocalcémie et l'intensité de la tétanie. Mais cette hypocalcémie consécutive à la parathyroïdectomie est-elle le fait d'une diminution du taux du calcium, diffusible ou non diffusible ? Dans le plasma, en effet, dans la proportion de 30 à 45 o/o, une partie du calcium n'est pas diffusible, mais, liée aux albumines, elle suit leurs variations. Lorsque le taux des protéines vient à s'abaisser, fait observé par Salvesen et Linder dans certaines néphrites chroniques, le taux du calcium non diffusible diminue également et détermine une hypocalcémie.

Or dans la tétanie parathyréoprive, un tel mécanisme ne peut être invoqué. Chez les chiens qu'il opéra, Salvesen constata que les protéines du plasma n'étaient pas influencées par la parathyroïdectomie. Nous avons signalé précédemment qu'une hyperalbuminose légère avait même été déterminée par cette intervention.

L'hypocalcémie de cette variété de tétanie ne peut donc être provoquée par la chute initiale du taux du calcium non diffusible du plasma. Peut-elle être liée à la chute du taux du calcium ionisé ? Le déséquilibre acido-basique qu'entraîne la parathyroïdectomie pourrait à la rigueur avoir une telle conséquence, s'il était prouvé que la formule de Rona et Takahaski est applicable aux milieux organiques.

La rétention du *phosphore* acide soluble serait, pour Greenwald, un trouble organique dominant après l'extirpation parathyroïdienne. Cette rétention phosphorée pourrait atteindre 20 à 60 milligrammes par kilogramme du poids du corps. Gross et Underhill, H. A. Salvesen n'ont retrouvé qu'inconstamment ces variations du taux du phosphore sanguin.

Les *chlorures* du sérum seraient diminués (Fano et Zanda, Luckardt et Rosenblom).

Toxicité. — La toxicité du sang des animaux parathyroïdectomisés, constatée pour la première fois par Gley, est prouvée par deux faits : d'abord l'action du sérum d'un chien tétanique sur un chien normal ou tétanique latent, puis l'heureuse influence des saignées ou des transfusions sanguines sur les accidents d'un animal privé de ses parathyroïdes.

Dans leurs grandes lignes, les expériences d'Ughetti et di Mattei, de Pfeiffer et Mayer s'accordent à prouver que l'injection du sang d'un chien, en période de tétanie, déclanche chez un chien fraîchement éthyroïdé des accidents convulsifs. Dans les mêmes conditions, Launoy n'observa que des mouvements fibrillaires localisés chez le receveur, et Boldi, même, aucun accident. Par contre, Sgobbo et Lameri, Rogowitsch constatent que cette action convulsivante du sang de chiens tétaniques s'exerce même sur des animaux normaux. On peut de ces faits rapprocher les expériences de Pekelharing sur l'influence de la créatine acide (dérivé de la guanidine) sur le tonus musculaire, les expériences de Gergens et Baumann provoquant, à l'aide de sulfate de guanidine, des contractions fibrillaires et des spasmes toniques au niveau des muscles de la grenouille. Watanabe, Gyorgy et Vollmar ont déterminé, chez le lapin, à l'aide de la guanidine, des signes cliniques de tétanie.

Par ailleurs, lorsqu'on injecte, après saignée, une dose abondante de sérum isotonique, dépourvu de calcium, à un animal parathyréoprive, les accidents tétaniques disparaissent (Colzi, Fano et Zanda, Cannizaro, Biedl, Mac Callum et Davidson, etc.). Les transfusions du sang d'un animal homologue normal sont aussi bienfaisantes (C. I. Parhon et L. Ballif).

Ces diverses données ont permis d'édifier une théorie toxique pour expliquer les accidents consécutifs à l'ablation des parathyroïdes. Selon N. Paton, la guanidine, toxique responsable des accidents tétaniques, exciterait d'une part le neurone moteur périphérique et exercerait d'autre part une action spécifique sur la plaque motrice terminale, analogue à celle du curare. Après section médullaire en effet, l'hypertonie musculaire disparaît, mais persistent secousses et tremblements musculaires. L'évolution des accidents n'est pas modifiée par la section des racines postérieures. Selon Fuchs, l'intoxication par la guanidine engendrerait une méningo-encéphalo-myélite toxique.

LES URINES

Caractères physiques. — La diurèse, suivant Gley, qui fit le premier cette constatation, ultérieurement confirmée, est en général diminuée et la densité varie parallèlement à cette oligurie (Kishi et de nombreux auteurs).

Dès 1891, Laulanié avait insisté sur l'alcalinité des urines des carni-

vores après parathyroïdectomie. Coronedi et Luzzato rattachèrent ce fait au taux élevé de l'ammoniurie. L'année suivante, en 1908, Underhill et Saïki confirmèrent cette alcalinité post-opératoire, mais ils en montrèrent le caractère transitoire.

Caractères chimiques. — Déchets azotés. — L'examen du sang nous a montré, dans les pages précédentes, que la parathyroïdectomie entraîne un trouble profond du métabolisme des matières protéiques. L'examen des urines confirme cette notion.

L'élimination azotée urinaire, en effet, est toujours accrue dans les heures qui suivent l'ablation des parathyroïdes (Underhill et Saïki, J. Herbert Persons, Mac Callum et Voegtlin, J. V. Cooke). Cet accroissement est surtout fonction d'une élimination énorme d'ammoniaque, qui se ferait aux dépens de l'azote uréique. Coronedi et Luzzato, en 1907, ont ainsi obtenu, à l'aide du réactif de Nessler, un pourcentage de l'ammoniurie de 0 gr. 0374 o/o. Le taux de l'urée urinaire est diminué (Ver Eecke, 1892; Mac Callum, 1909) et le rapport de l'azote ammoniacal à l'azote total est toujours augmenté (Underhill et Saïki). A l'encontre de la plupart des auteurs, I. Greenwald rattache cette ammoniurie à une infection vésicale surajoutée (1911).

La teneur des urines en ammoniaque, selon Wilson et ses collaborateurs, diminuerait tout d'abord chez le chien parathyroïdectomisé, pour s'élever lorsqu'apparaissent les convulsions.

L'étude de l'élimination des acides aminés montre que le taux urinaire de la créatine peut varier du simple au double, alors que celui de la créatinine ne subit pas de variations sensibles, et que les modifications du pourcentage des purines sont analogues à celles des animaux non opérés, soumis au jeûne (Underhill et Saïki, 1908).

Les recherches de A. Gauthier, de G. Pouchet ont caractérisé, durant ces dernières années, parmi les déchets azotés des protéiques qu'on saisit dans l'urine, certaines bases, parmi lesquelles doit être citée, en particulier, la méthylguanidine.

Or, dès 1912, Koch, dans l'urine de chiens parathyroïdectomisés, constata que la guanidine et la méthylguanidine étaient en proportions anormales. L'étude de l'élimination de ces bases toxiques, quatre ans plus tard, fit l'objet de travaux importants de Noël Paton et de ses collaborateurs. Ces travaux incitèrent ces expérimentateurs à proposer une théorie toxique de la pathogénie de la tétanie parathyréoprive, théorie de l'intoxication par la guanidine. Selon ces auteurs en effet, non seulement la teneur en guanidine du sang et des urines des chiens parathyroïdectomisés est accrue, mais l'injection de sels de guanidine à un animal normal détermine les mêmes accidents nerveux et les mêmes modifications du métabolisme des protéines que l'ablation des parathyroïdes.

Burns et Sharpe firent des constatations analogues chez l'enfant tétanique. Récemment, G. Herxheimer a constaté qu'une dose de guanidine,

qui ne détermine chez un animal normal qu'un accès tétanique passager, est mortelle pour un animal parathyroïdectomisé.

Sharpe, Watanabe ont obtenu en clinique expérimentale ou humaine des résultats de même sens que ceux de Noël Paton.

Hydrates de carbone. — L'extirpation des glandules parathyroïdiennes entraîne des troubles du métabolisme des hydrates de carbone. Les variations de la glycémie rendent compte de ce fait, que confirme l'examen des urines. Dans 50 o/o des cas environ, selon L. Morel, l'animal opéré urine du sucre, et cette glycosurie va de pair avec une diminution du pouvoir de fixation du glucose injecté ou ingéré. Falkenberg a constaté le premier, semble-t-il, ce fait (1891). Mac Callum et Vœgtlin, Albertoni n'ont pas observé cette glycosurie ; elle serait exceptionnelle pour Coronedi et Luzzato.

Certains auteurs, afin d'étudier plus complètement ce trouble du métabolisme des hydrates de carbone, ont utilisé le test de la glycosurie adrénalinique (Underhill, 1911 ; Eppinger, Falta et Rudinger, 1908 ; Underhill e tHilditeh, 1909 ; Falta et Rudinger, 1910). Il ne semble pas que des conclusions puissent actuellement être tirées de leurs recherches. D'après Underhill et Saïki, l'ablation des parathyroïdes entraînerait une diminution non pas de la fonction glycogénique, mais de l'activité glycolytique.

Il est intéressant de rapprocher de ces faits certaines constatations, relatives à l'élimination urinaire d'acide lactique après parathyroïdectomie.

Parmi les étapes de la dégradation du glucose, en effet, l'acide lactique, seul, représente un stade établi avec certitude. On sait par ailleurs que l'acide lactique apparaît dans le muscle fatigué. Or, Mac Callum, J. V. Cooke ont constaté la présence de cet acide dans les urines des chiens, au cours des accès de tétanie. La teneur des urines en acide lactique serait parallèle à l'élévation du rapport ammoniacal.

Graisses. — Les notions modernes sur l'acétonurie semblent indiquer que les parathyroïdes interviennent dans le métabolisme des graisses.

Dans la dégradation des acides gras, les corps acétoniques sont une étape obligatoire. Or ces corps apparaissent dans les urines des chiens parathyroïdectomisés (Underhill et Saïki ; J. V. Cooke, L. Morel, etc.), sans que leur présence puisse être rattachée à l'état de jeûne. Dans 50 o/o des cas, l'acide acétylacétique est éliminé de façon précoce et persistante.

L. Morel, par ailleurs, a constaté que les facteurs, qui exagèrent l'imprégnation cétogénique, précipitent les accidents parathyréoprives, alors que les facteurs anticétogéniques la retardent.

Pigments biliaires. — Selon Gley, ces pigments, de façon transitoire ou permanente, se trouveraient en quantité anormale dans les urines des chiens parathyroïdectomisés ; ils disparaîtraient, parfois, avant la mort.

Albuminurie. — Tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître que l'albuminurie survient après ablation des parathyroïdes. Cette albuminurie serait :

constante, pour Cadéac et Guinard (1894), etc...

peu abondante :

Gley	1,5 o/oo
Coronedi	1,00 o/oo
Harvier	0,30 à 0,50 o/oo (chez le chat).

précoce, préconvulsive, pour Coronedi (1908).

Contemporaine des accès, elle disparaîtrait dans leurs intervalles, pour H. A. Salvesen (1925).

Pour la déceler, il faut ramener le taux des chlorures urinaires à la normale.

Acide cynurénique. — Ce corps a été trouvé dans la proportion de 0 gr. 04 par litre d'urine, par Underhill et Saïki, au 9e jour d'une parathyroïdectomie.

Matières minérales. — Les urines des animaux opérés contiennent une quantité anormale de *calcium* ; pourtant selon Cooke, ce fait serait inconstant. Mac Callum et Vœgtlin décelèrent cette hyperexcrétion calcique urinaire, contemporaine d'une élimination également exagérée du calcium par les fèces. C'est par cette dernière voie surtout, ainsi que l'un d'entre nous a pu le constater en clinique humaine, que se fait la déperdition calcique durant la tétanie parathyréoprive.

La teneur en *magnésium* des urines serait très exagérée, selon J. V. Cooke.

Certaines recherches complémentaires ont encore montré que le taux urinaire des *chlorures* (Ver Eeke, Morel) était en général abaissé, que celui des *phosphates*, diminué avant l'apparition de la tétanie, s'élevait avec celle-ci, que celui du *soufre* était également augmenté, en raison surtout de l'hyperexcrétion des sulfates inorganiques et du soufre neutre. Celle-ci est surtout nette après l'apparition de la tétanie, en rapport sans doute avec le rôle actif que joue le travail musculaire dans l'élimination du soufre. Greenwald (1911) constate avant la tétanie une chute des phosphates minéraux de 8 à 50 o/o, sans augmentation corrélative des phosphates organiques des urines, ni augmentation de l'élimination phosphorée fécale. Après la tétanie, survient une élimination assez marquée. Cet auteur fait donc jouer un rôle capital à la rétention du phosphore acide soluble, qui pourrait atteindre 20 à 60 milligrammes par kilogramme du poids du corps. Gross et Underhill, Salvesen ne retrouvent qu'inconstamment ces variations. Dans un cas, Turpin a constaté un rapport urinaire $\frac{P^2O^5}{Az\ total}$ normal.

Toxicité. — Les recherches de Gley et de Laulanié, poursuivies simultanément, ont établi que le coefficient urotoxique, quantité de matière toxique que l'unité de poids produit dans l'unité de temps, est accru par la parathyroïdectomie. Ces résultats ont été confirmés depuis. Les variations de ce coefficient sont sensiblement parallèles aux accidents convulsifs et polypnéiques, et à l'abondance du régime carné.

LES FÈCES

La spoliation calcique consécutive à l'ablation des parathyroïdes se fait surtout par voie intestinale. Dans un cas de tétanie parathyréoprive humaine, P. Sainton, R. Turpin et Ch.-O. Guillaumin ont constaté que 98,96 o/o du calcium total éliminé était rejeté par les fèces, 1,04 o/o seulement par les urines. Or, à l'état normal, un adulte soumis au régime mixte élimine en moyenne quantitativement, 0,25 à 0,30 de CaO par l'urine, et 0,65 à 0,70 par les fèces.

LES VISCÈRES

Les données concernant l'étude biochimique des viscères sont encore peu nombreuses et imprécises. En 1906, Weigert constata que le taux du calcium des centres nerveux était abaissé et ce fait, en rapport avec les recherches antérieures de R. Quest chez l'homme, fut confirmé par Mac Callum et Vœgtlin. De nombreuses divergences existent encore entre les résultats des recherches poursuivies à ce sujet. Au contraire des auteurs précédents, certains expérimentateurs estiment que la teneur en calcium des centres nerveux est accrue : tels sont Leopold et Reuss (1909) chez le rat, Parhon, Dimitresco et Missipesco (1909) chez le chien et le chat, J. V. Cooke (1910) chez le chien.

ÉTUDE DES TROUBLES ANATOMIQUES SECONDAIRES A L'ABLATION DES PARATHYROIDES

L'examen anatomique des animaux décédés, au cours de l'insuffisance parathyroïdienne, met en valeur de nombreuses lésions : certaines méritent d'être retenues ; d'autres doivent être considérées comme des documents d'attente ; d'autres, enfin, relèvent sans aucun doute d'épisodes morbides surajoutés, toxiques ou infectieux, et sont indépendants de l'ablation des parathyroïdes.

Parathyroïdes. — A la suite d'une parathyroïdectomie partielle, les glandules restantes augmentent de volume. Dès 1891, Gley constata ce

fait. Il avait été frappé de l'hypertrophie des parathyroïdes externes, les seules connues à cette époque, après extirpation du corps thyroïde. Il vit dans ce phénomène la manifestation d'une interaction parathyro-thyroïdienne, alors qu'il s'agissait en réalité d'une suppléance interparathyroïdienne.

Au cours de nombreuses études, Pépère a précisé les modifications cytologiques des parathyroïdes, en état d'hypertrophie compensatrice. C'est une hypertrophie lente, progressive, qui évolue en plusieurs phases. La glande grossit et affecte une disposition lobulée plus marquée. Le protoplasma des cellules est plus volumineux, plus riche en granulations chromophiles ; la chromatine des noyaux est plus abondante. La glande prend un aspect vésiculaire et la substance colloïde s'accumule dans les lymphatiques. Pépère accorde une grande valeur à la chromophilie des éléments cellulaires. « La chromophilie de la parathyroïde du lapin, dit-il, peut être considérée comme le plus haut degré d'hypertrophie que prend la cellule à l'état d'hyperfonction ».

Un fait curieux, confirmé par Fiori entre autres auteurs, est l'absence de figures de caryocinèse.

Glande thyroïde. — A la suite de la parathyroïdectomie, certains auteurs ont noté l'augmentation de volume de la glande thyroïde, le développement de son réseau vasculaire et du tissu embryonnaire, la disparition de la substance colloïde (Walter Edmunds, 1896) (1).

Autres glandes endocrines. — De nombreuses constatations ont été accumulées au sujet des modifications anatomiques des glandes endocrines après parathyroïdectomie. De toutes ces observations nous ne retiendrons que les principales. Celles-ci d'ailleurs doivent être considérées comme des faits d'attente et à leur propos nous nous défendrons de conclure en faveur d'interactions endocriniennes.

Pépère, à la suite de parathyroïdectomie partielle chez le lapin, n'observa pas, au niveau du *thymus*, des faits dignes d'intérêt ; pour d'autres auteurs, les cellules granuleuses d'Erlich seraient, à la suite de l'intervention, plus nombreuses. Par contre, apparaîtraient certaines modifications *hypophysaires*. Déjà Cimoroni, sur le chien, en 1908, avait signalé, 50 à 60 jours après l'ablation parathyroïdienne, l'éosinophilie hypophysaire. Au cours d'expériences analogues, Pépère, Harvier obtinrent des résultats concordants. L'hypophyse augmente de volume et ses cellules présentent une chromophilie intense. Pépère signale, en outre, l'apparition de grosses cellules basophiles, avec noyau vésiculeux, et chargées de colloïde. Harvier insiste sur la présence de nombreuses vésicules à contenu colloïde. Cette substance colloïde acidophile forme également des flaques intercellulaires. En 1910, F.-D. Thompson observe après thyroïdectomie ou

(1) L'étude des rapports fonctionnels entre la thyroïde et les parathyroïdes a été faite à propos de la physiologie de la thyroïde.

parathyroïdectomie l'augmentation du nombre des vésicules de colloïde dans la *pars intermedia*.

A la suite de thyro-parathyroïdectomie, Hofmeister avait signalé la maturation simultanée et prématurée des follicules de l'*ovaire* avec, en d'autres points, atrophie folliculaire. Ces faits n'ont pas été retrouvés par L. Alquier et L. Theuveny. Quant à l'*hypotrophie testiculaire* également rapportée par Hofmeister, L. Alquier et L. Theuveny la confirment, mais discutent ses rapports avec l'état de l'appareil thyro-parathyroïdien.

Il n'existe pas de données bien précises sur le retentissement *surrénalien* de la parathyroïdectomie. Toutefois, effectuant sur le chien cette intervention en même temps qu'une thyroïdectomie, L. Alquier nota la disparition des spongiocytes. Des expériences complémentaires lui montrèrent que ces altérations spongiocytaires n'apparaissaient pas lorsque le corps thyroïde seul était extirpé, les parathyroïdes externes restant en place.

Il n'existe à notre connaissance aucune étude complète du retentissement *pancréatique* de l'insuffisance parathyroïdienne.

Tube digestif et glandes annexes. — De façon constante, apparaissent à l'autopsie des animaux parathyréoprives de graves lésions du *tube digestif*. Gley, dès 1912, insista sur les ecchymoses de la muqueuse, excoriée et parfois même ulcérée selon Sciolla. Des hémorragies sous-muqueuses peuvent également apparaître. Tous les degrés d'altération somme toute peuvent être notés, depuis la congestion simple jusqu'à l'ulcération. Ces lésions siégeraient de préférence au niveau de la région duodéno-pylorique (Carlson et Cl. Jacobson, 1911).

Selon L. Morel et F. Rathery, les lésions du *foie* après parathyroïdectomie seraient très importantes. Avant ces auteurs, à la suite d'ablation contemporaine du corps thyroïde et des parathyroïdes, avaient été signalées des lésions congestives du foie (Sanquirico et Canalis, 1884, etc.), des lésions de dégénérescence graisseuse (1). Harvier surtout attira l'attention sur la valeur des altérations hépato-rénales.

A la suite de recherches minutieuses, L. Morel et F. Rathery conclurent à l'importance du retentissement hépatique de l'insuffisance parathyroïdienne et précisèrent les altérations cytologiques. Le foie des chiens opérés est toujours lésé, et l'intensité des modifications n'est pas en rapport avec la durée de la période post-opératoire, mais avec « l'intensité et la rapidité d'évolution des lésions ». La thyroïdectomie partielle n'ajoute rien aux altérations hépatiques parathyréoprives. Celles-ci consistent surtout en une homogénéisation de la cellule hépatique en îlots, coexistant souvent, mais non toujours, avec des hémorragies, des modifications du nombre et de la forme des granulations fuchsinophiles, la fragmentation

(1) Albertoni et Tizzoni, 1886, etc. C. Jacobson et H. G. Wells ont décrit une dégénérescence graisseuse centro-lobulaire, et une diminution d'affinité tinctoriale à l'éosine des lobules hépatiques.

du protoplasma qui devient granuleux, la présence fréquente de gros amas verdâtres bourrant les cellules (1). Par contre, sont inconstantes les hémorragies, et la teneur en graisse serait surtout fonction du régime alimentaire et de l'appétit de l'animal.

Les résultats concernant l'altération des *glandes salivaires* ne sont pas concordants.

Reins. — Depuis Laulanié, tous les auteurs ont été d'accord pour reconnaître que, de façon constante, des lésions rénales apparaissent à la suite de la thyroparathyroïdectomie (2).

Harvier confirme ce fait, mais ne constate que des lésions en général peu marquées : « dilatation capillaire et lésions parcellaires de désintégration protoplasmique dans les cellules des tubes contournés ; disparition des granulations protoplasmiques dans toute l'étendue de la cellule avec intégrité du noyau ».

Système nerveux. — Vassale et Donaggio, en 1897, avaient attiré l'attention sur la dégénérescence systématisée des faisceaux pyramidaux croisés et des cordons postérieurs, du faisceau de Goll surtout, consécutive à l'extirpation parathyroïdienne. L'année suivante, Vassale et Friedmann montrèrent que ces altérations n'étaient pas sans analogie avec celles que déterminent le plomb, l'alcool, l'arsenic, l'ergotine. L'atteinte du faisceau pyramidal serait plus marquée que celle du faisceau postérieur.

Babonneix et Harvier, étudiant sur le chat et le lapin parathyroïdectomisés les altérations encéphaliques, retinrent, en outre de la congestion et des hémorragies piemériennes, une chromatolyse diffuse des grandes cellules de l'écorce. Ils n'accordent, d'ailleurs, aucun caractère spécifique à ces altérations.

Pépère a signalé des lésions de chromatolyse, puis de vacuolisation, au niveau des cellules des ganglions sympathiques.

Rate. — Il n'existe pas, à notre connaissance, d'étude précise du retentissement splénique de la parathyroïdectomie pure. Herzen a constaté, après thyroparathyroïdectomie, la diminution de volume de la rate exsangue. Selon V. Massenti, des lésions de sclérose apparaîtraient d'autant plus marquées que la survie de l'animal est plus longue.

Appareil cardio-vasculaire. — Certains faits semblent témoigner de la possibilité d'altérations vasculaires chez l'animal privé de ses parathyroïdes. Rosenblatt signale ces lésions ; v. Eiselberg note l'athérome de l'aorte, Pick la calcification des vaisseaux encéphaliques.

(1) Fixation au liquide de S. Laguesse, coloration par la méthode de Galeotti.

(2) De nombreux expérimentateurs se sont occupés de cette question, entre autres : Capobianco et Mazziotti (1897), de Messaglia (1907), Coronedi (1908), qui admit la réalité de relations fonctionnelles thyroparathyroïdiennes et rénales.

Appareil respiratoire. — L'animal opéré ne présente au niveau de ses poumons aucun processus pathologique, qui puisse être rattaché à l'insuffisance parathyroïdienne. Souvent par contre, sont décelés à l'autopsie des foyers de pneumonie ou de broncho-pneumonie, qui ont précipité l'évolution fatale des suites opératoires.

LES FORMES CLINIQUES DE L'INSUFFISANCE PARATHYROÏDIENNE EXPÉRIMENTALE

Nous avons envisagé jusqu'ici l'évolution demi-schématique de l'insuffisance parathyréoprive ; mais les suites de l'ablation des glandules parathyroïdiennes peuvent être très dissemblables, que cette dissemblance soit fonction du terrain, du milieu ou bien de conditions physiologiques ou pathologiques surajoutées.

Ces différents facteurs peuvent modifier les *symptômes* ou *l'évolution* de la maladie expérimentale. A la *forme aiguë*, il est possible d'opposer la *forme chronique*, individualisée par Gley. Cette dernière variété est, d'ailleurs, exceptionnelle et ne s'observe qu'une fois sur 20 ou 30 réalisations expérimentales. L'animal opéré ne présente pas de phénomènes convulsifs, sauf parfois à la période terminale. Par contre, prédominent les troubles trophiques et l'hypothermie ; l'évolution dans un cas de Jeandelize se poursuivit trois mois. D'après les prédominances symptomatiques, ont été isolées des formes à *type de dépression* ou à *type d'excitation* (ces deux formes, signalées par Jeandelize, paraissent dépendre surtout de l'âge), une *forme rémittente* (Carlson et Jacobson, 1910), avec guérison clinique apparente pendant les périodes intermédiaires aux accès, et surtout une *forme cachectique*. Cette dernière, décrite par Gley en 1893, est une des plus importantes. Elle établit la preuve de troubles organiques, complexes et profonds, liés à la parathyroïdectomie, parmi lesquels la tétanie n'est qu'un des éléments, le plus bruyant sans doute, du syndrome clinique. Dans cette variété, l'animal succombe en 8 à 12 jours aux progrès d'une cachexie rapidement progressive. Tout au plus peut apparaître une tétanie transitoire de 24 à 48 heures. L. Morel a retrouvé cette forme dans un quinzième des cas environ.

Dans cette étude des modalités cliniques de la tétanie parathyréoprive, nous envisagerons tour à tour l'influence du *terrain physiologique*, l'influence du *régime*, l'influence des *épisodes morbides*, et le retentissement sur cet état des *agents physiques* et *chimiques*.

INFLUENCE DU TERRAIN PHYSIOLOGIQUE

Espèce animale. — Une excellente description des modalités cliniques de l'insuffisance parathyroïdienne expérimentale, suivant l'espèce animale, est exposée par L. Morel dans son ouvrage. Nous avons choisi la tétanie

du chien pour type de description. Nous indiquerons ici, sommairement, certaines particularités de la tétanie chez les animaux de laboratoire les plus communs.

Singe (1). — La tétanie expérimentale du singe est caractérisée par le polymorphisme des troubles moteurs, à type d'excitation ou d'inhibition, par l'intensité des troubles psychiques, à type d'irritabilité, par la durée de la période post-opératoire, qui varie d'un mois et demi à quatre mois et même plus. Les examens histologiques, effectués après autopsie, ne permettent pas d'expliquer cette longue durée par l'hypertrophie vicariante de parathyroïdes accessoires.

Chat (2). — A la suite de l'ablation totale de ses glandules, l'animal meurt en moyenne en cinq jours. La parathyroïdectomie n'est complète, suivant la remarque d'Harvier et L. Morel, que si le thymus cervical est, lui aussi, extirpé avec les glandules accessoires qu'il contient. Deux jours en moyenne après cette intervention, on note une diminution de l'activité de l'animal, qui se traduit, en particulier, par des troubles de la démarche. Suivant l'expression d'Ott, il lève les pattes comme s'il marchait sur un sol mouillé. Dès lors, les troubles moteurs aigus ne vont guère tarder. Le troisième jour, apparaissent quelques trémulations ; elles précèdent de peu les accès convulsifs. Ceux-ci sont d'une violence extrême. L'animal annonce sa crise par un cri rauque, sauvage ; une dyspnée considérable accompagne les accidents toniques et cloniques. Peu à peu, le calme revient et la crise cesse après 1 à 2 heures. Dans l'intervalle des accès tétaniques, le chat peut avoir des hallucinations visuelles ; il refuse, en général, les aliments, mais se cachectise moins vite cependant que le chien. D'ailleurs, dans cette variété d'insuffisance aiguë, les troubles de la nutrition n'ont guère le temps d'apparaître ; car l'animal meurt en moyenne au cinquième jour.

Lorsque trois parathyroïdes seulement sont extirpées, la résistance de l'animal impose aux accidents une allure chronique. Si la parathyroïdectomie, enfin, n'intéresse que deux glandules, les suites opératoires peuvent être nulles, ou bien s'installe une insuffisance latente, qui s'extériorise à l'occasion d'une cause occasionnelle, gravidité, allaitement, par exemple.

Lapin (3). — Les réactions du lapin opéré sont, en grande partie, fonction du degré de développement des parathyroïdes thymiques. Aussi deux types cliniques ont-ils été décrits.

La variété d'insuffisance aiguë est la plus fréquente (Rouxeau, 1895). Lorsque l'ablation totale est effectuée en un temps, la symptomatologie

(1) Etudes de Pineles (1904). Ces recherches ont surtout été effectuées sur des animaux appartenant au genre *Macacus Rhesus*.

(2) Etudes poursuivies par P. Harvier et L. Morel (1909).

(3) Gley, 1891.

est habituellement très bruyante ; les premiers signes apparaissent 20 à 30 heures après l'intervention. La mort survient souvent quelques heures plus tard, rarement au delà de 8 jours.

L'évolution chronique n'est pourtant pas exceptionnelle, plus fréquente même que chez le chien. Les signes sont alors plus trophiques que convulsivants. Dans ces cas, Harvier a étudié les réactions électriques des muscles de l'animal ; il a trouvé de l'hyperexcitabilité galvanique, même lorsque l'ablation d'une seule glandule n'a pas donné lieu à des phénomènes cliniques.

Rat (1). — L'extirpation de la glande thyroïde entraîne en même temps la suppression de la seule paire de parathyroïdes que cet animal possède. Aussi n'est-il pas surprenant qu'à l'inverse de certains de ses prédécesseurs, Christiani ait observé, après 18 interventions, 15 décès en 8 jours, dont 9 le lendemain ou le surlendemain de l'opération. Par contre, le rat se prête fort bien aux parathyroïdectomies partielles, non mortelles et, par suite, à l'étude clinique et biochimique de l'insuffisance chronique.

Sexe. — L'influence du sexe semble uniquement en rapport avec les fonctions de reproduction de l'animal.

Age. — Par contre, l'âge exerce une influence indéniable.

Les jeunes chiens sont beaucoup plus sensibles à la parathyroïdectomie que les chiens âgés. Les accidents, plus précoces, débutent de la 20e à la 30e heure ; ils évoluent en moyenne en 6 jours. Les manifestations motrices, toniques ou paralytiques, dominent. Chez le chien adulte au contraire, la période latente post-opératoire est de 40 à 60 heures, l'évolution de 9 jours en moyenne ; les convulsions cloniques sont les plus importantes des manifestations cliniques.

Fonctions maternelles (2). — « D'une façon générale, les diverses phases de la fonction maternelle font éclater les accidents jusqu'alors latents de l'insuffisance parathyroïdienne relative, ou rendent sensibles, à la parathyroïdectomie partielle, des animaux qui la supportent habituellement » (L. Morel).

Gravidité. — Les rapports de la gravidité et de l'insuffisance parathyroïdienne peuvent être étudiés de deux façons, suivant que le premier de ces phénomènes précède ou suit le second.

D'après Borzytowski, les parathyroïdes sont hypertrophiées au cours de la gestation. Existe-t-il une relation entre cette hypertrophie et l'activa-

(1) Christiani (1893) ; Erdheim.

(2) A ce propos doivent surtout être signalées les études de Vassale et de ses élèves, ainsi que les travaux de L. Morel.

tion du métabolisme du calcium avec décalcification possible, souvent notée pendant la grossesse ?

Insuffisance parathyroïdienne au cours de la gestation. — Que les expériences aient été effectuées sur des rates, des chattes, des chèvres ou des chiennes, elles prouvent que la suppression, même partielle, des parathyroïdes au cours de la gestation entraîne l'apparition d'une tétanie le plus souvent mortelle. Lorsque l'évolution n'est pas fatale, les signes d'insuffisance peuvent disparaître après le part.

Gestation au cours de l'insuffisance parathyroïdienne. — Là encore, quel que soit l'animal choisi, l'expérimentation établit que la gestation, au cours d'une insuffisance parathyroïdienne jusqu'alors bien supportée, déclanche en général des accidents aigus, qui peuvent être mortels. Si l'animal survit, la tétanie reprend son évolution latente après la délivrance. Lors de nouvelles gravidités, l'insuffisance revêt à nouveau une allure aiguë.

Adler et Thaller, ayant obtenu une survie après thyroparathyroïdectomie chez quarante rates, virent apparaître chez tous ces animaux des signes de tétanie à l'occasion de gestations ultérieures.

Par contre, la parathyroïdectomie n'a pas d'influence directe sur la fonction sexuelle, ni sur l'aptitude à la fécondation. Toutefois, d'après Hammet, l'ablation des parathyroïdes déterminerait une involution des organes génitaux.

Part. — La parturition exerce sur une tétanie latente une action aussi fâcheuse que la gravidité. Il semble bien que soit en cause l'exacerbation de l'insuffisance parathyroïdienne, car l'animal peut réagir favorablement, dans ces circonstances, à l'opothérapie, comme le fait a été rapporté par Verstraeten et Vanderlinden.

Allaitement. — Son influence est aussi nocive que celle des états précédents.

A propos de cette étude sur les rapports des fonctions maternelles et de l'insuffisance parathyroïdienne, peuvent être rappelés les travaux d'Iselin sur la *descendance des animaux opérés*. Il ressort des recherches de cet expérimentateur que les ratons, nés dans de telles conditions, sont extrêmement sensibles à la parathyroïdectomie. L'insuffisance maternelle paraît les avoir prédisposés aux suites fâcheuses d'une intervention similaire. De tels animaux présentent d'ailleurs, avant toute opération, une hyperexcitabilité neuro-musculaire, que met en valeur l'examen électrique. Ils ne peuvent procréer. Procède-t-on à l'ablation complète des glandules, la mort survient en 4 heures environ au milieu d'accidents suraigus. L'ablation unilatérale de l'appareil thyroparathyroïdien suffit même à déclancher une tétanie mortelle.

INFLUENCE DU RÉGIME

La date d'apparition, la gravité, la durée des accidents semblent dépendre, en partie, de la quantité et de la qualité des aliments donnés aux animaux.

Inanition. — Le plus souvent, les animaux opérés cessent de se nourrir. Le dégoût, qu'ils éprouvent pour les aliments, est fonction non seulement de leur anorexie, mais d'une intolérance gastrique, qui se complique de trismus et de dysphagie.

Une *diète absolue*, cependant, influence défavorablement les suites opératoires. Les accidents convulsifs sont plus précoces; ils seraient aussi plus violents. « Les animaux privés de toute nourriture et d'eau, avant l'opération et après l'opération, sont ceux qui résistent le moins longtemps. Si on parvient à les nourrir au moment où leur survie semble être une question d'heures, on les prolonge 2, 3, 4 jours, et je partage cette opinion de Gley, que l'animal qui peut encore se nourrir présente des crises convulsives moins fréquentes, accompagnées de rémission » (L. Morel).

Si la diète absolue n'est instaurée qu'après l'intervention, l'animal résiste plus longtemps que dans le cas précédent, mais succombe plus vite que s'il s'alimente. Son amaigrissement est beaucoup plus rapide que celui d'un témoin à jeun. Les chiffres suivants, rapportés par Vassale, traduisent bien cette perte de poids journalière :

animaux thyroparathyroïdectomisés : 2,117 o/o.
animaux parathyroïdectomisés : 2,133 o/o.
témoins à jeun : 0,6 à 0,9 o/o.

La *diète hydrique* est moins nocive que la diète absolue.

Régime lacté. — De beaucoup, ce régime est le mieux toléré. Lorsque des animaux opérés sont encore assez jeunes pour être nourris par leur mère, aucun accident n'apparaît, convulsif ou trophique, tant que l'allaitement est continué (1). Le lait d'un animal de même espèce est tout aussi favorable. Dès que ce régime est remplacé par celui d'un adulte, les signes d'insuffisance parathyroïdienne évoluent.

L'animal adulte bénéficie, lui aussi, du régime lacté. Selon certains auteurs, ce régime n'entraîne qu'une amélioration momentanée (Verstraeten et Vanderlinden), selon d'autres il détermine une survie prolongée (Breisacher). Blum constate que 40 p. 100 des animaux soumis à ce régime sont encore vivants au 20e jour ; dans 30 p. 100 des cas, la survie serait encore plus longue. L. Morel n'a pas obtenu de résultats aussi favo-

(1) Almagia, Parhon et Golstein, L. Morel.

rables; il n'a pu, grâce au régime lacté, prolonger au delà du 17e jour la vie de ses opérés.

Comment interpréter cette influence, dans l'ensemble très favorable, de l'alimentation lactée ? Le lait contient-il un principe parathyroïdien ? Sa teneur en calcium est-elle assez élevée pour prévenir la tétanie ? Mais, d'après Almagia, il importe expressément que le lait utilisé soit cru. L'une de ses propriétés les plus importantes est d'être, de tous les aliments complets, l'un des moins toxiques.

Régime carné. — Le contraste est manifeste entre l'action nocive du régime carné et l'action bienfaisante du régime précédent. L'ingestion de viande crue précipite les accidents convulsifs, et transforme une tétanie latente en tétanie manifeste. Par ailleurs, elle entraîne une diarrhée abondante, avec météorisme. Le bouillon de viande, les sucs musculaires, la viande cuite ne sont guère mieux tolérés.

Selon L. Morel, le régime, qui convient le mieux au chien parathyroïdectomisé, doit être à base de soupe de pain et de lait. L'animal doit recevoir des repas peu copieux, mais fréquents. Il ne faut jamais l'alimenter à la sonde ; car cette manœuvre risque de déclancher des accidents convulsifs.

INFLUENCE DES ÉPISODES MORBIDES

Traumatismes. — Les traumatismes ne modifient l'évolution de la tétanie parathyréoprive que dans la mesure de leur retentissement sur l'état général. Une attention particulière doit être accordée, cependant, à l'action des *traumatismes osseux* (1); car ils exercent une influence remarquable sur l'évolution clinique de l'insuffisance parathyroïdienne, dont ils ne semblent pas modifier les altérations viscérales. Quels que soient le siège de la lésion, la nature de l'os, la forme du traumatisme et son intensité même, les accidents convulsifs disparaissent après cette nouvelle intervention, alors que s'installe un état de cachexie rapidement mortel.

Intoxications. — Les animaux parathyréoprives sont très sensibles aux toxiques les plus divers. Ce fait ne doit pas être perdu de vue, lorsqu'il s'agit d'interpréter l'influence, sur une tétanie latente, des produits réputés pour stimuler électivement l'excitabilité neuro-musculaire. La dixième partie d'une dose de caféine, mortelle pour un chien normal, tue le chien parathyroïdectomisé (Lindeman). Rudinger poursuivit à ce propos des recherches nombreuses.

Le calomel, la morphine, l'atropine, la tuberculine, l'ergotine, l'éther, administrés dans des proportions insuffisantes pour que réagissent à leur

(1) Envisagée par Kocher (1908), par Thompson, Leighton et Swarts (1909), cette question a fait l'objet d'une étude très approfondie de L. Morel (1909).

influence des chats normaux, déclanchent chez les chats opérés des crises nettes, ou bien exagèrent leur tendance aux accidents convulsifs. Les anesthésiques généraux sont aussi néfastes ; ils hâtent l'apparition des signes morbides, ils renforcent leur intensité, ils précipitent leur évolution. Mais, dans ce groupe des produits toxiques, certains poisons semblent, plutôt que d'autres, agir électivement sur l'insuffisance parathyroïdienne. Les animaux paraissent ainsi très sensibles aux poisons ammoniacaux, au carbonate de soude, au carbonate d'ammoniaque, aux sels de guanidine.

Frouin, administrant à un chien tétanique latent 4 à 6 grammes de carbonate de soude, voit apparaître la tétanie après 1 à 2 heures.

L. Morel constate que 2 centimètres cubes d'une solution de carbonate d'ammoniaque à 5 o/o suffisent à précipiter les accidents d'un chien parathyroïdectomisé depuis 1 à 2 jours, alors que 30 à 60 centimètres cubes de la même solution sont nécessaires pour provoquer des accidents convulsifs chez le chien normal.

Infections. — Tour à tour ont été étudiées l'influence des infections sur l'animal opéré, et l'influence de la parathyroïdectomie sur l'animal préalablement infecté, qu'il s'agisse d'infections chroniques ou aiguës (tuberculose, diphtérie, fièvre typhoïde, streptococcie, staphylococcie, pneumococcie, charbon, etc.).

Il ne semble pas y avoir de rapports directs entre ces épisodes morbides, artificiellement provoqués, et l'opération, à condition que le processus infectieux n'attaque pas électivement les glandules restantes. Infection et intervention exercent l'une sur l'autre une influence fâcheuse, fonction de leur retentissement sur la résistance générale de l'organisme. L'animal opéré est, d'ailleurs, anormalement sensible aux infections spontanées.

L. Morel, étudiant l'influence de l'extirpation thyroparathyroïdienne sur l'immunité, signale après l'opération une diminution momentanée du pouvoir opsonique, qui lui semble surtout en rapport avec l'ablation de la glande thyroïde.

INFLUENCE DES AGENTS PHYSIQUES

Chaleur et froid. — L'insuffisance parathyroïdienne peut entraîner des *troubles de la régulation thermique*. Ce fait peut être déduit des recherches de Lorrain Smith, de W.-N. Boldyreff, de S. Ogawa. Boldyreff, en effet, a constaté que la température interne des animaux parathyroïdectomisés varie, sous l'influence de la chaleur ambiante, dans des limites beaucoup plus étendues que celle des animaux témoins. Alors que la température de ces derniers ne s'élève que de quelques dixièmes de degré sous l'influence d'une chaleur de 38° à 40°, celle des chiens parathyroïdectomisés s'accroît de 3 à 4 degrés ou même plus. Sous l'influence du refroidissement, des variations du même ordre sont obtenues.

S. Ogawa, répétant ces expériences sur des rats normaux et parathyroïdectomisés, a confirmé les résultats précédents ; il a constaté, en outre, que les effets défavorables, qu'exerce la parathyroïdectomie sur la régulation thermique, pouvaient être corrigés par injection de l'hormone parathyroïdienne.

Les effets de l'hyperthermie ou de l'hypothermie provoquées sur la tétanie parathyréoprive ne sont pas entièrement élucidés. Néanmoins, malgré certaines contradictions avec les travaux antérieurs (Gley, Vassale, Horsley), les recherches de W.-N. Boldyreff et de L. Morel sont assez concordantes pour mériter d'être exposées.

L'*hyperthermie*, selon Boldyreff, détermine une recrudescence des accidents tétaniques. Sous son influence, la dyspnée et la tachycardie s'exagèrent ; de menus tremblements parcourent l'échine de l'animal, de la nuque à la queue ; des secousses violentes apparaissent, puis éclate l'accès. La mort survient par syncope respiratoire, si l'expérience est poursuivie ; les symptômes, au contraire, s'amendent et disparaissent, si l'on refroidit l'animal.

L'influence de l'*hypothermie* a été étudiée par L. Morel. Cet expérimentateur a remarqué que le chien parathyroïdectomisé recherche l'eau froide et « s'y plonge avec joie ». Sous cette influence, l'animal éprouve un bienfait marqué ; sa température s'abaisse, sa polypnée se ralentit, ses contractures disparaissent.

Oxygénation. — Arrivés à la période préterminale de l'insuffisance parathyroïdienne, les animaux souffrent d'une asphyxie lente et progressive, et la teneur en oxygène de leur sang artériel s'abaisse (Albertoni et Tizzoni).

Renouvelant l'expérience de Schiff, Albertoni et Tizzoni étudièrent l'influence de la respiration artificielle (50 mouvements à la minute, à la pression très élevée de 12 millimètres de Hg) sur les accidents de la tétanie parathyréoprive, à ce stade de son évolution. Ils conclurent à son action favorable.

L. Morel, reprenant cette étude, ne put confirmer les résultats précédents. L'oxygénation par inhalation, injection sous-cutanée, propulsion rectale n'est suivie d'aucune sédation et même, ajoute cet auteur, « il m'a paru que les symptômes convulsifs redoublaient, à la suite des manœuvres de respiration artificielles, telles que les pratiquait Schiff ; en tout cas, la survie des animaux n'est pas augmentée ».

Les constatations de L. Morel sont en parfait accord avec les recherches poursuivies, depuis, sur la tétanie par hyperpnée.

Rayons ultra-violets. — L'influence heureuse que les rayons ultra-violets peuvent exercer sur la tétanie parathyréoprive n'a été signalée jusqu'à présent, à notre connaissance, que par R. Turpin, dans sa thèse, à propos d'une malade dont il poursuivit l'étude avec P. Sainton, G. Bourguignon et Ch.-O. Guillaumin. Ces faits, d'ailleurs, seront étudiés plus loin.

INFLUENCE DES AGENTS CHIMIQUES

L'animal privé de ses parathyroïdes réagit avec une intensité anormale vis-à-vis des différents toxiques. Nous avons précédemment exposé ces faits.

Vassale, L. Morel ont étudié, par ailleurs, sur les chiens qu'ils avaient opérés, l'influence de certains diurétiques. Ces produits (urée, nitrate de potasse, acide urique, dans les expériences de Vassale ; lactose, dans celles de Morel) n'ont guère modifié le caractère des accidents convulsifs.

Une attention plus soutenue doit être accordée à l'action, sur la tétanie parathyréoprive, des corps qui modifient l'excitabilité nerveuse. L'antipyrine (Gley), le chloral (Ughetti), le bromure de potassium (Cannizaro, en contradiction avec Vassale), calment incontestablement les animaux. Une influence aussi heureuse, plus puissante même, est exercée par les sels de certains métaux, en particulier des métaux alcalino-terreux.

L'idée de ces recherches découle manifestement des premiers travaux de Biedermann, de Ringer, de Jacques Loeb. Ces expérimentateurs, en effet, mirent en valeur l'influence des éléments inorganiques du sang sur l'excitabilité neuro-musculaire.

Biedermann le premier constate qu'il est possible de faire apparaître des contractions rythmiques du muscle sartorius de la grenouille, en le plaçant dans une solution concentrée de chlorure de sodium à basse température. Ringer, en 1886, remarque qu'il suffit d'ajouter une faible quantité de calcium à cette solution pour inhiber les contractions. Jacques Loeb, de 1899 à 1900, élargissant l'étendue de ces recherches, montre qu'indépendamment du calcium, le magnésium, le strontium, le baryum et le potassium peuvent arrêter les contractions. Par contre, dans une solution de chlorure de sodium, le muscle se contracte d'autant plus vite que la concentration du milieu en sodium est plus élevée. Ainsi Loeb, fut amené à introduire en biologie la notion des « physiologically balanced solutions ». Pour que soit maintenu le rythme normal des contractions d'un tissu musculaire, il est indispensable que le milieu, dans lequel il baigne, contienne en proportions bien définies les ions sodium, calcium, magnésium et potassium. Loeb, complétant ses recherches, montra que l'excitabilité musculaire est fonction de la valeur du rapport $\frac{C_{Na} + K}{C_{Ca} + Mg}$ dans le milieu sanguin.

Ces recherches, logiquement, incitaient à rechercher dans la tétanie parathyréoprive les troubles éventuels du métabolisme des métaux alcalins, alcalino-terreux et magnésiens, puisque la conséquence la plus bruyante de l'ablation des parathyroïdes est l'hyperexcitabilité neuro-musculaire.

Nous avons vu précédemment que les travaux de Mac Callum et Voegtlin sur l'hypocalcémie, « le diabète calcaire », parathyréoprive confirmèrent les déductions de J. Loeb.

Dans le cours de ces vingt dernières années, a été étudiée l'influence sur la tétanie parathyroïdienne des sels de la plupart des métaux précités.

Calcium. — Tous les auteurs reconnaissent que les sels de calcium exercent une action favorable sur les accidents d'insuffisance parathyroïdienne.

A la suite de Parhon et Urechie, Mac Callum et Voegtlin publièrent des résultats expérimentaux très significatifs. Ils rapportèrent, en effet, que l'injection intraveineuse de 5 à 10 centimètres cubes d'une solution à 5 grammes pour 100 de lactate de chaux arrête rapidement chez le chien les signes de tétanie. Une action analogue, quoique moins rapide, succède à l'ingestion de 5 grammes de lactate de chaux.

Les recherches de Frouin ne sont pas moins démonstratives. Elles complètent celles des auteurs précités ; car elles montrent l'action préventive que peuvent exercer les sels de chaux sur l'évolution de la maladie expérimentale que nous étudions. Cinq à dix grammes par jour de chlorure de calcium, que Frouin préfère au lactate, préviennent les accidents secondaires à la parathyroïdectomie et suppriment même la cachexie strumiprive. Avec quelques modalités, les acquisitions expérimentales ultérieures ne firent que confirmer ces données fondamentales. Nous pouvons entre autres rappeler les recherches de Lesniowski, de Melnikoff, de Berkeley et Beebe, de Walter Edmunds, de L. Morel, de Biedl, d'Arthus et Mlle R. Schefermann, de Carlson et C. Jacobson, de H.-A. Salvesen, etc... P. Sainton a confirmé cette heureuse action du chlorure de calcium intraveineux sur la tétanie parathyréoprive humaine.

Sodium et potassium. — Poursuivant leurs recherches, qui découlaient logiquement, nous l'avons dit, des travaux de J. Loeb, Mac Callum et Voegtlin étudièrent l'action des sels de sodium et de potassium sur les accidents parathyréoprives. Ils furent conduits à conclure que « l'injection des sels de sodium ou de potassium n'a pas d'effets favorables sur la tétanie, elle tend plutôt à l'aggraver ».

Il faut reconnaître, malgré le caractère séduisant de ces assertions, que l'action des sels de sodium et de potassium ne peut encore être définitivement jugée. Certains faits, qui contredisent les précédents, ont même été publiés par D.-R. Joseph et S.-J. Meltzer. Ces expérimentateurs estiment que le chlorure de sodium exerce une action inhibitrice indéniable sur les signes parathyroïdiens, surtout nette sur le groupe « tétanique », et au moins équivalente à celle du calcium. Les animaux guérissent de leur tétanie, mais ils meurent plus vite de consomption.

Magnésium. — L'action du magnésium est du même ordre que celle du calcium; il supprime les accès tétaniques (1). L'appréciation de cette

(1) Mac Callum et Voegtlin (1909) ; Frouin (1909) qui utilise le chlorure de magnésium à la dose de 5 à 10 grammes par 24 heures ; Canestro,

influence bienfaisante est délicate ; car elle est en partie masquée par les phénomènes d'ataxie et d'anesthésie que détermine parallèlement le magnésium, plus toxique que le calcium (Mac Callum et Voegtlin).

Strontium. Baryum. — Le rôle du calcium mis en valeur, il était logique d'étudier celui des autres métaux alcalino-terreux. Ces recherches montrèrent que leur action antitétanique est très comparable.

Le *chlorure de baryum* jugule les accès tétaniques, mais sa toxicité est telle que les doses curatives sont très voisines des doses mortelles (Berkeley et Beebe, 1909).

Le *chlorure de strontium*, par contre, semble peut-être moins toxique que le calcium et beaucoup plus actif que le magnésium. Berkeley et Beebe utilisèrent des solutions aqueuses de chlorure de strontium à 2,5 et 10 grammes pour 100 par voie hypodermique. Un chien de 10 kilogrammes peut recevoir, sans signes d'intolérance, 10 centimètres cubes d'une solution à 10 pour 100. Peut-être les effets du calcium sont-ils plus rapides que ceux du strontium ; ils ne sont pas plus complets, ni plus durables. Les résultats de Frouin sont moins favorables.

Les faits que nous venons d'exposer, envisagés dans leurs grandes lignes, semblent bien témoigner, en parfait accord avec les recherches de J. Loeb, de l'action spécifique de certains métaux sur l'excitabilité musculaire. Cette conclusion, séduisante sans doute, est peut-être un peu simple. Les fonctions d'un organisme privé de ses parathyroïdes sont profondément déséquilibrées et ce déséquilibre se manifeste non seulement par les troubles du métabolisme des matériaux nutritifs, indispensables à son entretien, mais aussi par l'intensité anormale de ses réactions à l'égard des influences extérieures. La mauvaise régulation, que nous avons étudiée précédemment à propos des variations de température de l'animal parathyroïdectomisé, se retrouve à tout propos. L'équilibre physico-chimique de son milieu sanguin, le tonus de son appareil vasculaire sont d'une instabilité remarquable. L'action des injections précitées, est donc très complexe ; elle n'est pas uniquement en rapport avec la qualité du métal employé, car elle a pour corollaire, en particulier, des variations physiques du milieu sanguin et des modifications de la tension artérielle.

Selon Carlson et Jacobson par exemple, les heureux résultats, que Joseph et Meltzer obtinrent à l'aide des solutions de chlorure de sodium, seraient dus à leur forte concentration. Carlson et Meek, en effet, ont constaté qu'une hypertonicité sanguine provoquée exerce une action dépressive sur les cellules ganglionnaires, les fibres nerveuses et les muscles squelettiques.

Bien plus, Carlson et Jacobson, remarquant que l'une des propriétés communes à la plupart des médications actives de la tétanie est l'hypotension qu'elles déterminent, ajoutent : « peut-être, l'efficacité de leur action tient-elle simplement à cette propriété hypotensive. »

L'hypotension artérielle provoquée suspend, en effet, les accidents tétaniques. Ceux-ci disparaissent 3 à 6 heures après une injection intraveineuse d'une solution à 10 pour 100 de peptone de Witte. L'inhalation de nitrite d'amyle fait cesser en cinq minutes une crise convulsive déclanchée. Cette action n'est que passagère et s'épuise en 10 à 15 minutes. Enfin, la section de l'un ou des deux pneumogastriques, suivie de l'excitation du bout périphérique, exerce une sédation analogue, qui dure environ une heure.

Ce n'est pas tout. Les recherches biologiques modernes ont montré que l'alcalinité ionique du sang ne peut osciller que dans des limites physiologiques très étroites. Son influence sur les phénomènes vitaux est capitale et les moindres perturbations dans le sens de l'alcalinité ou de l'acidité entraînent rapidement des accidents mortels. L'alcalinité ionique du sang influence, en effet, le jeu normal de nos viscères, le rythme pulmonaire, les phénomènes de l'hématose, la contractilité des muscles cardiaques, viscéraux et squelettiques.

Provoque-t-on par une hyperpnée volontaire et prolongée un état d'hyperalcalose sanguine passager, une véritable tétanie artificielle s'ensuit, dont les caractères cliniques et humoraux ont été étudiés par Collip et Backus, Grant et Goldmann, J.-B.-S. Haldane, R. Turpin et Ch.-O. Guillaumin. Cette tétanie expérimentale s'accompagne de variations de la chronaxie neuro-musculaire, dont l'étude a été poursuivie par G. Bourguignon, en collaboration successive avec J.-B.-S. Haldane et R. Turpin.

Nous n'évoquerons pas ici les déductions pathogéniques que ces faits permettent d'appliquer à la tétanie parathyréoprive. Il est impossible, cependant, de ne pas en tenir compte, quand il s'agit d'interpréter le rôle bienfaisant des médications actives de la tétanie. Le chlorure de calcium, en ingestion, détermine une tendance à l'acidose sanguine. Le chlorure d'ammonium, dont l'action acidosante sur les états d'insuffisance parathyroïdienne est beaucoup plus marquée que sur un sujet sain (R. Turpin), jugule aussi rapidement que le chlorure de calcium la crise imminente.

Aucune de ces constatations ne doit être perdue de vue ; car chacune contient une part de vérité. Cette étude, si elle ne permet pas encore de conclure, a l'avantage de nous montrer toute la complexité du problème. Une simple injection saline déclanche chez l'animal, privé de ses parathyroïdes, des réactions multiples qu'on ne saurait rattacher à la seule action spécifique du métal qu'elle contient.

ACTION D'UNE OPOTHÉRAPIE SPÉCIFIQUE SUR L'INSUFFISANCE PARATHYROIDIENNE

Les conséquences de l'ablation des parathyroïdes analysées, de nouvelles recherches complémentaires s'imposaient : l'étude de l'action exercée par les greffes et les extraits parathyroïdiens sur les accidents de la parathyroïdectomie.

Extraits parathyroïdiens. — Les résultats obtenus sont essentiellement fonction de la qualité de l'extrait utilisé.

Longtemps furent employés des extraits de qualité médiocre, incapables de prolonger longtemps la survie de l'animal.

Mac Callum et Davidson, injectant des doses successives correspondant chacune à 20, 37, 22 ou 18 parathyroïdes de chiens, n'obtinrent à la suite de chaque injection qu'une sédation des signes de tétanie pendant 3 à 4 jours.

Les constatations de W. Edmunds, de Vincent et Jolly, de Biedl, de Pineles furent encore plus décevantes.

Puis, les techniques de préparation de l'extrait ayant été perfectionnées, Vassale, Beebe et de nombreux autres expérimentateusr (Moussu, Mac Callum, Alquier et Theuveny) rapportèrent des faits plus encourageants. Aussi, envisageant ces travaux, L. Morel conclut-il en 1912 : « Quel que soit son mode d'introduction, la préparation parathyroïdienne (ingestion de glande fraîche ou desséchée, injection d'extrait parathyroïdien ou de préparations spéciales), semble agir sur la tétanie et l'enrayer momentanément ». Mais cette action est transitoire « et incapable de suppléer complètement les glandules extirpées... ». « On peut considérer comme mal opérés les animaux prétendus parathyroprivés, que l'opothérapie parathyroïdienne a préservés indéfiniment ». Et plus loin ce même auteur ajoute : « la disparité des conclusions formulées par les auteurs tient en partie à la diversité des espèces animales employées, à la diversité des régimes alimentaires pré- et post-opératoires auxquels sont soumis les opérés, à l'inégale activité des préparations. »

Depuis les recherches récentes de J.-B. Collip et de ses collaborateurs ces conclusions doivent être remaniées. Sans doute, les constatations expérimentales de ces derniers auteurs sont-elles encore trop récentes pour qu'il soit possible d'affirmer que l'extrait qu'ils préparent supplée entièrement les fonctions parathyroïdiennes déficientes, mais leur *parathyrine*, dont nous avons étudié plus haut les caractères, est incomparablement plus active que la parathyroïdine de Vassale ou que la nucléoprotéide de Beebe. Sous son influence, en effet, les signes de tétanie aiguë développée après l'opération cèdent en totalité. Les animaux ainsi traités demeurent en apparence parfaitement normaux, pendant plusieurs semaines, même s'ils sont soumis à un régime carné. Cette guérison clinique va de pair avec une atténuation parallèle des désordres humoraux. En moyenne, une injection sous-cutanée par vingt-quatre heures suffit à prévenir la tétanie. Les variations consécutives de l'hypocalcémie ne sont pas immédiates, mais apparaissent après une période de latence définie, le maximum étant atteint au bout de quelques heures, puis la courbe décroît graduellement.

Le taux de la calcémie ainsi obtenue n'est pas en rapport avec la dose injectée : chez un chien, une dose correspondant à dix glandes élève en quatre heures la calcémie, exprimée en milligrammes pour 100 centimètres cubes de sérum, de 10,9 à 13,7, alors que, chez un second animal,

une dose de 1 glande 25 dans le même temps fait passer un taux de calcium de 11,8 à 13,2. Les petites doses répétées paraissent plus actives que les doses uniques et massives. Lorsque les injections sont supprimées, ou même suffisamment réduites, la tétanie réapparaît, même plusieurs semaines après l'intervention.

L'extrait est également actif chez l'animal parathyroïdectomisé, quand il est administré par voie digestive.

Ce n'est pas impunément, d'ailleurs, qu'on peut injecter à ces animaux l'extrait de Collip. Des doses trop élevées sont rapidement mortelles, en raison sans doute de l'élévation trop marquée du calcium sanguin. Ces manifestations peuvent être réduites par l'injection de bicarbonate de soude. Tout récemment, D. Cohen a constaté que la parathyrine peut prévenir les altérations dentaires des rats parathyroïdectomisés.

Greffes parathyroïdiennes. — La valeur des greffes parathyroïdiennes n'est pas encore définitivement jugée. Cette appréciation se heurte, en effet, à de multiples causes d'erreur. La survie anatomique d'une glandule greffée n'implique pas sa survie fonctionnelle et, pour affirmer le rôle vicariant de sa sécrétion, il faudrait pouvoir éliminer l'action possible de suppléances glandulaires ou de parathyroïdes accessoires méconnues. Il faudrait, pour établir la preuve de la sécrétion endocrinienne de l'élément greffé, doser directement dans ses vaisseaux efférents le produit spécifique qu'élaborent ses cellules.

Les greffes parathyroïdiennes peuvent être auto-, homo-, ou hétéroplastiques. Les greffes homoplastiques sont les plus intéressantes. L'implantation peut être directe ou indirecte.

Elle est *indirecte* lorsqu'est conservé le tissu thyroïdien, qui sert de véhicule à la parathyroïde interne. Le corps thyroïde encapsulé peut être transplanté en totalité et fixé par quelques points de suture. D'autres fois, on greffe simplement la tranche avivée d'un lobe thyroïdien avec la parathyroïde qu'il contient. D'autres fois encore, et cette opération idéale a été réalisée par Carrel, l'appareil parathyroïdien est extirpé avec son pédicule et la continuité vasculaire rétablie entre le greffon et l'organisme qui le reçoit. Un chien, que Carrel et Guthrie avaient ainsi greffé en 1905, était encore vivant en 1907.

L'implantation est *directe*, lorsque la greffe ne comporte que du tissu parathyroïdien. Le plus souvent, on utilise une glandule parathyroïde totale (1).

Les techniques opératoires les plus diverses ont été préconisées. L'implantation *sous-cutanée* est séduisante par sa facilité. Les régions cervicale, dorsale, thoracique ont été tour à tour choisies. Récemment a été préconisée la greffe auriculaire (H. et A. Cristiani). Elle offre, entre autres, l'avantage de permettre l'étude facile du greffon, dont le développement entraîne l'hypertrophie de l'artère auriculaire.

(1) Charrin et Cristiani ont utilisé des greffes fragmentaires.

L'implantation *intrapariétale* est en général effectuée au niveau du muscle grand droit, plus volontiers en arrière de ce muscle qu'au niveau de sa face antérieure (1).

Les greffes *intra-abdominales* peuvent être péritonéales ou viscérales. Dans le premier cas, le greffon peut être fixé au péritoine pariétal ou au péritoine viscéral. Les résultats seraient satisfaisants. Les inclusions spléniques peuvent être sous-capsulaires ou intraparenchymateuses. Cette intervention est plus difficile que les précédentes ; les rates à pédicule court sont en effet difficiles à extérioriser. La destinée du greffon est compromise, le plus souvent, par les petites hémorragies locales qui la circonscrivent.

La greffe *intrathyroïdienne*, la plus logique, comporte un certain nombre de succès.

Une technique originale a été mise au point par Kocher. Cet auteur choisit, pour placer la glandule, la *cavité médullaire du tibia*, au niveau de la région diaphysaire voisine de l'épiphyse. Cette région a l'avantage d'être abondamment vascularisée, d'être d'un abord facile et enfin de protéger la greffe contre toute mobilisation secondaire. L'opération est effectuée en deux temps. Tout d'abord l'opérateur creuse une logette où il dépose une balle de caoutchouc, de verre ou d'argent. Quelques jours après cette opération préliminaire, l'hémostase étant ainsi assurée, il met en place la parathyroïde. Enfin en thérapeutique humaine (2), une nouvelle technique a été proposée par C. Frugoni et V. Scimone et réalisée par Comolli. Ces auteurs ont greffé, dans un cas de tétanie chronique, une parathyroïde humaine dans le cul-de-sac médial de « la vaginale scarifiée, près de l'épididyme ». Cette intervention a été suivie de résultats cliniques satisfaisants, avec modifications parallèles des troubles humoraux.

Quel que soit le siège d'implantation, il importe, afin d'assurer une survie plus longue au greffon, que sa parenté soit aussi rapprochée que possible de l'organisme qui le reçoit, en tenant compte même des qualités d'âge et de sexe. Bien entendu, doivent être évitées toutes les manipulations inutiles, qui allongent la durée de l'intervention, ainsi que l'emploi des antiseptiques ; l'hémostase doit être soigneusement effectuée ; car la greffe, isolée au milieu de caillots sanguins, se nécrose. Pour qu'elle se développe, il semble également nécessaire, réserve faite d'expériences récentes que nous étudierons aux syndromes d'hyperparathyroïdisme, que le receveur soit en état d'insuffisance parathyroïdienne, sans présenter cependant d'accidents toxiques marqués.

Quelle est le plus souvent la *destinée* de ce tissu transplanté ?

L. Morel, envisageant entre autres les résultats favorables de Ferrari, de Cristiani, de Pépère, etc., conclut : « une parathyroïde greffée dans

(1) L. Morel, *loc. cit.*, p. 162, rappelle la technique de Halsted.

(2) Dans un article du *Journal de Chirurgie* paru en février 1925, Cherbonel expose une étude détaillée du traitement de la tétanie parathyréoprive par les greffes parathyroïdiennes.

de bonnes conditions peut s'accommoder de ce changement brusque, s'adapter peu à peu à la vie d'un organisme étranger, et en partager finalement les destinées ultérieures ». Cette opinion est celle de Cristiani qui estime même que le tissu parathyroïdien peut se régénérer. Ce fait n'a pas été constaté par Vassale et Generali, non plus que par Fiori.

Selon Pépère, Cimoroni, la meilleure greffe parathyroïdienne ne peut prétendre qu'à une survie temporaire, du reste assez prolongée. Lorsque la parathyroïde ne se nécrose pas immédiatement, on observe du 3e au 6e jour sa différenciation en deux zones : une zone centrale de désintégration protoplasmique, une zone périphérique avec cellules d'aspect normal, entre lesquelles s'insinue un fin réseau capillaire. La capsule glandulaire a disparu et la fusion est complète entre les deux tissus. Peu à peu, la zone centrale s'élimine : il en résulte une formation kystique. Plus tard, s'élabore une néoformation conjonctive périphérique. Dès lors, va progresser l'atrophie des lobules intermédiaires : la greffe se rétracte et fait place à un nodule fibreux, qui finit lui-même par disparaître. Les chiffres suivants sont rapportés par Cimoroni à la suite de ses études sur le chien : le 30e ou 40e jour, le centre de la greffe est détruit ; le 60e jour débute la sclérose périglandulaire ; le 70e jour la greffe a perdu toute vitalité.

L'HYPERPARATHYROIDISME EXPÉRIMENTAL

Seules des recherches préliminaires, à peine ébauchées, peuvent être groupées sous cette dénomination. Mais cependant elles apportent, dès à présent, à la physiologie des parathyroïdes une contribution assez importante pour mériter d'être relatées.

Deux méthodes ont été utilisées, pour étudier sur l'animal normal, les conséquences cliniques et biochimiques d'un hyperfonctionnement parathyroïdien. La première emploie les extraits, la seconde les greffes des glandules.

ACTION SUR UN ORGANISME NORMAL DE L'HORMONE PARATHYROIDIENNE

Le début de cette étude est tout récent : il date du moment où fut obtenue par Collip et ses collaborateurs la *parathyrine*. L'activité des extraits auparavant utilisés était trop faible pour suggérer un tel travail.

Nous avons exposé plus haut les qualités de l'hormone parathyroïdienne de Collip. Cet auteur, après avoir expérimenté ce produit sur le chien para-

thyroïdectomisé, étudia son action sur le chien normal. Ainsi il fut amené, avec Clerk et Scott, à individualiser un syndrome qu'il rattache pour le moment à l'*hypercalcémie*.

Ces recherches, en parfait accord avec les données déjà établies, tendent bien à prouver que l'une des fonctions des glandes parathyroïdes est le contrôle de la calcémie.

Réalisation. — Nous avons déjà dit, que le degré d'activité de la parathyrine est mesuré en unités, chacune étant provisoirement définie : la centième partie de la quantité d'extrait capable d'élever de 5 milligrammes, la calcémie de chiens normaux, de 20 kilogrammes environ, en une période de 15 heures.

Les chiens utilisés pour ces recherches sont soumis au régime carné.

En général, une dose isolée ne produit pas de fâcheux effets sur un animal normal. Elle détermine une élévation de la calcémie plus lente et plus graduelle que chez un animal parathyroïdectomisé, qui atteint son maximum après 5 à 9 heures, puis revient progressivement à la normale ; les lignes d'ascension et de descente de la courbe de calcémie sont à peu près symétriques. Parfois, une dose massive provoque, dans les heures qui suivent, un vomissement, mais peu à peu s'épuise l'action du produit, sans autres incidents pathologiques. La calcémie de l'animal, en effet, est plus sensible à la répétition des injections qu'à la valeur de chacune d'entre elles. De faibles doses d'extrait, répétées à peu d'heures d'intervalle, entraînent à la longue, invariablement, la mort.

Si l'on injecte donc une seconde dose de parathyrine, alors que l'hypercalcémie provoquée n'a pas atteint son maximum, l'allure générale de la courbe est peu modifiée ; parfois une légère élévation en résulte et le retour à la normale est plus lent.

Mais, par contre, si cette seconde dose est injectée alors que l'hypercalcémie est au voisinage de son acmé, après une petite chute qui correspond au temps de latence de cette seconde injection, celle-ci exerce son effet, et le taux du calcium dans ces conditions atteint une valeur plus élevée que dans le premier cas.

Il importe donc que les doses soient successives et judicieusement espacées pour exercer une action cumulative ; ainsi peut être obtenu un *syndrome d'hypercalcémie*.

Bien que la sensibilité individuelle d'animaux de même poids soit assez variable, Collip estime que la calcémie du chien, dont la valeur moyenne normale est de 11 milligrammes pour 100 centimètres cubes de sérum, doit atteindre un chiffre supérieur à 15 milligrammes, pour que des signes définis d'hypercalcémie apparaissent.

Caractères cliniques. — Le chien traité par des doses successives de parathyrine présente bientôt de la somnolence, qui va s'exagérant. Le vomissement survient bientôt, symptôme annonciateur d'une évolution plus grave. Si les injections en effet sont suspendues à ce moment, en général les signes cliniques rétrocèdent et l'animal se rétablit. Sinon, les

troubles digestifs s'accentuent, les déjections deviennent liquides, parfois sanglantes. Bientôt, on note de l'hypotonie musculaire, qui s'exagère de plus en plus, en même temps que le pouls s'affaiblit, précédant de peu le collapsus terminal. A cette phase ultime, suivant la remarque de Collip, l'hyperviscosité sanguine serait telle qu'elle empêcherait tout prélèvement sanguin.

Lorsque l'animal, soumis à la parathyrine, reçoit en même temps 120 à 200 centimètres cubes par jour d'une solution à 15 pour 100 de chlorure de sodium ou à 25 pour 100 de glucose, l'échéance fatale est retardée de plusieurs heures ou même de plusieurs jours.

Par ailleurs, Collip, pratiquant en même temps que des injections de parathyrine des injections de guanidine, aurait obtenu l'association de deux syndromes, qui paraissaient jusqu'à présent antagonistes, de tétanie et d'hypercalcémie.

Tous les animaux ne paraissent pas réagir de la même manière que le chien à l'hormone de Collip ; le lapin, par exemple, est relativement insensible à ces injections.

Caractères biochimiques. — Les variations sanguines les plus importantes sont celles de la calcémie.

Calcémie. — Nous avons vu qu'à la suite d'une seule injection, le calcium du sang s'élève graduellement, passe par un maximum, puis retombe à la normale. Ainsi, en 13 heures environ, 10 centimètres cubes de parathyrine font monter le taux du Ca sanguin de 10,5 à 13 ; 15 centimètres cubes de 10,3 à 16 ; 20 centimètres cubes de 10,8 à 16,5. Ces résultats concernent des chiens de poids différents : 22, 20 et 19 kilogrammes, dans l'ordre des chiffres ci-dessus rapportés.

Les injections progressives permettent d'atteindre une valeur de calcémie de 20 milligrammes pour 100 centimètres cubes de sérum environ. Si les injections sont poursuivies, elles permettent de maintenir ce taux, mais non de le dépasser. Ce chiffre maximum n'est pas toujours un indice de mort. Ainsi, dans une de leurs expériences, Collip et ses collaborateurs purent, à l'aide de 6 centimètres cubes d'extrait correspondant à deux glandes, répartis en six injections espacées sur vingt-quatre heures, obtenir une hypercalcémie de 20,5 milligrammes pour 100 centimètres cubes, c'est-à-dire environ le double du chiffre normal. Les injections ayant été suspendues, les signes cliniques rétrocédèrent et l'animal se rétablit. Une même dose, par contre, administrée de façon analogue, fut mortelle pour un autre chien. Peu avant sa mort, celui-ci présenta une chute de la calcémie suivie d'une élévation consécutive.

Poursuivant une étude plus complète des variations du milieu sanguin, provoquées par les injections de parathyrine, Collip constata que le taux du *phosphore*, dont les fluctuations sont faibles, pendant la période d'hypercalcémie, s'élève plus tard pour atteindre un niveau très élevé à la

phase préterminale. Les variations du *magnésium* sont de l'ordre des erreurs possibles des expériences.

Le taux de l'*azote total* s'abaisse tout d'abord, de même que le taux des *chlorures*, et ce fait serait en rapport avec la fréquence et l'abondance des saignées ; il s'élève aux approches de la mort. Ces variations de l'azote portent sur l'azote uréique et non uréique.

Les variations de l'*hémoglobinémie* traduisent au début une hydrémie légère, plus tard, au contraire, un accroissement de la densité sanguine.

La *glycémie* demeure dans des limites normales. Par contre, est observée une chute graduelle des corps halogènes du sang défibriné.

L'hormone parathyroïdienne de Collip semble donc douée d'une activité peu commune. Elle modifie, en particulier, la valeur de la calcémie, de façon autrement puissante que les radiations lumineuses, le seul moyen dont nous disposions jusqu'à présent pour ramener, de façon permanente, le taux du calcium sanguin à la normale. Il reste encore à prouver, toutefois, que l'hypercalcémie déterminée par la parathyrine n'est pas une hypercalcémie d'emprunt, fonction de la décalcification des tissus de l'organisme, du tissu osseux en particulier.

ACTION SUR UN ORGANISME NORMAL DES GREFFES DE TISSU PARATHYROIDIEN

Nous signalerons simplement, comme recherches préliminaires, car ce travail appelle des expériences de contrôle, les faits récemment rapportés par Kiyoyuki Kurokawa (de Tokio). Cet expérimentateur transplante des parathyroïdes de rats sur des animaux homologues. Il les greffe au niveau des muscles de la paroi abdominale. Dix mois plus tard, ces glandules examinées histologiquement présentaient tous les caractères de parathyroïdes normales, sans réaction de voisinage.

Or, pendant cette période de dix mois, les animaux greffés présentèrent des troubles marqués de la croissance, quelques-uns même moururent de dénutrition. L'examen nécropsique révéla, fait dominant, l'atrophie du système osseux : les lignes épiphysaires étaient étroites et irrégulières, sans qu'il y ait augmentation parallèle du tissu ostéoïde ou cartilagineux.

LES TROUBLES DES FONCTIONS PARATHYROIDIENNES EN CLINIQUE HUMAINE

Dans une certaine mesure, la pathologie humaine apporte une contribution importante à l'étude de la physiologie des glandes parathyroïdes. Il est nécessaire, cependant, de faire un choix parmi les innombrables documents accumulés depuis les recherches de Gley sur les fonctions de ces éléments glandulaires. Ces publications, de valeur très inégale, sont à tel point abondantes qu'il est impossible de les envisager toutes sans courir le risque d'une énumération fastidieuse. Au point de vue de la physiologie pathologique, on peut décrire l'insuffisance parathyroïdienne, mais on ne peut encore délimiter l'*hyperparathyroïdisme* et le *dysparathyroïdisme*. Aussi, envisagerons-nous successivement : *l'insuffisance parathyroïdienne traumatique*, *l'insuffisance parathyroïdieune non traumatique*, *les états morbides rattachés aux troubles parathyroïdiens*.

INSUFFISANCE PARATHYROIDIENNE TRAUMATIQUE

En clinique humaine, lorsqu'une intervention sur le corps thyroïde lèse les parathyroïdes, on voit survenir des accidents de tétanie, absolument comparables à ceux que détermine chez l'animal la parathyroïdectomie. Ces accidents, observés pour la première fois par Nathan Weiss en 1881, décrits par J.-L. et A. Reverdin en 1882-1883, ne furent rattachés à leur véritable cause qu'après les recherches de Gley et celles de Vassale et Generali, sur la physiologie des glandules découvertes par Sandstrœm.

Cette *tétanie post-opératoire*, dont la fréquence est diversement interprétée (1), est la conséquence des opérations thyroïdiennes larges. A son origine, en effet, semblent indispensables la suppression ou la lésion des glandules. Le rôle de l'ischémie, secondaire à la ligature de trois ou quatre artères thyroïdiennes, admis par certains auteurs (2) est rejeté par d'autres (Valkanyi).

Cette complication est plus fréquente à la suite des thyroïdectomies pour syndrome basedowien que pour goitre simple. Certaines causes prédisposantes interviennent selon toute vraisemblance : une anomalie par défaut des parathyroïdes, une tendance héréditaire ou acquise du malade à la spasmophilie, l'influence encore imprécise de la race, des saisons, du régime alimentaire.

(1) Bérard : 3 cas de tétanie sur 100 interventions. Valkanyi, groupant récemment les cas publiés, obtient une proportion de 1,2 0/0.

(2) Iversen, Kocher, Schloffer, Weinchler, Kopp, Krecke, Syring, Euderlin et Hotz.

Etude clinique. — Nous distinguerons avec P. Sainton (1) trois types différents de tétanie post-opératoire :

tétanie suraiguë mortelle ; tétanie aiguë ou subaiguë ; tétanie chronique.

Tétanie suraigue (2). — Cette forme apparaît de quelques heures à deux jours après l'opération. Quelques fourmillements dans les membres, quelques contractions pénibles, précèdent de peu les secousses musculaires. En même temps que ces secousses toniques et cloniques, surviennent des troubles profonds de l'état général : hyperthermie, tachycardie, polypnée, vomissements même. Le sujet meurt en plein accès tétanique, avec spasme phrénoglottique parfois.

Tétanie aigue et subaigue. — Sainton donne de cette variété la description suivante : « Elle est caractérisée par un *véritable état de mal* ; les crises, une fois installées, se succèdent les unes aux autres à intervalles plus ou moins rapprochés ; elles sont en nombre variable, entrecoupées par des périodes d'accalmie. Elles surviennent spontanément et sont réveillées par la lumière, le bruit, le mouvement, un simple attouchement, le refroidissement, l'émotion : elles sont moins fréquentes la nuit. Les crises se déclanchent vingt-quatre heures à trois jours après l'intervention. Elles ont en général le même rythme, mais sont variables d'intensité et de durée. Elles débutent par des fourmillements, de la raideur dans un doigt. Après quelques secousses cloniques, la contracture apparaît : la main prend l'attitude de la main d'accoucheur, les doigts allongés et dans l'adduction, par rapport à l'axe de la main, sont appliqués et presque imbriqués les uns sur les autres, la paume de la main est excavée, les éminences thénar et hypothénar rapprochées l'une de l'autre. Le poignet est contracturé en extension, plus rarement en flexion. Si l'on essaie de vaincre la contracture, on provoque de vives douleurs et une aggravation de la crise. La contracture ne se limite pas au membre supérieur, elle atteint la face, les muscles du tronc et de l'abdomen. Il y a dans certains cas un spasme du diaphragme ; mais celui-ci n'est pas constant au cours de la crise.

Les secousses irradient au membre inférieur, où elles provoquent un spasme carpo-pédal et de la contracture des muscles du pied. Les orteils sont fléchis vers la plante, le pouce se plaçant au-dessous du deuxième orteil, la plante est fortement excavée : le dos du pied est cambré, tandis que le talon est relevé par la contracture des muscles du mollet, et l'attitude est celle du varus équin.

Il peut y avoir des convulsions épileptiformes, des crises gastriques, des accès de dyspnée avec tachycardie et élévation thermique.

(1) Cette étude de la tétanie parathyréoprive humaine est en majeure partie rédigée d'après les articles récents de P. Sainton, de P. Sainton et R. Turpin, de P. Sainton, G. Bourguignon, R. Turpin et Ch.-O. Guillaumin.

(2) Kocher et Reverdin.

Les troubles psychiques ne sont pas rares ; ils consistent en agitation, logorrhée, hallucinations. Dans la tétanie aiguë ou subaiguë, l'évolution peut se faire dans le sens de l'aggravation, le malade succombe soit à des troubles bulbaires, soit à des troubles pulmonaires intercurrents, soit à des spasmes. Souvent elle se fait dans le sens de l'amélioration ; à la phase aiguë succède la phase chronique de tétanie latente ; le malade recouvre une santé relative, entrecoupée de crises plus ou moins espacées. Dans d'autres cas les crises disparaissent complètement ».

Tétanie chronique. — En clinique humaine, de même qu'en clinique expérimentale, la variété chronique de l'insuffisance parathyroïdienne est la plus instructive. Elle se prête mieux à l'examen clinique, à l'étude des échanges, aux investigations biochimiques.

Sur un fond de tétanie latente apparaissent, épisodiques, des accès aigus. Dans l'intervalle de ceux-ci, persiste l'hyperexcitabilité mécanique des nerfs moteurs.

Hyperexcitabilité des nerfs moteurs. — Cette hyperexcitabilité peut être mise en valeur au niveau de tous les troncs nerveux, accessibles à la compression ou à la percussion. Trois signes, en clinique, sont surtout recherchés. Le signe de Trousseau est le réveil de la contracture d'un membre supérieur, avec attitude en main d'accoucheur, sous l'influence de la compression de la partie moyenne du bras.

Le signe de Weiss est la contraction des muscles orbiculaires, frontal et sourcilier, par percussion de la branche temporofaciale du facial. Le signe de Chvosteck, le plus sensible, est caractérisé par la contraction plus ou moins étendue des muscles de l'hémiface, à la suite d'une percussion en avant du tragus homologue.

Troubles trophiques. — Les troubles trophiques sont très analogues à ceux de l'animal. Ils paraissent se localiser suivant une « certaine systématisation » « aux organes annexes de la peau (poils, dents, ongles), aux dérivés de l'ectoderme, au cristallin » (P. Sainton).

Les dents se cassent au niveau du rebord alvéolaire ; la chute des cheveux, des poils, peut être presque complète. Les ongles, eux aussi, tombent parfois : ils repoussent, mais leur texture est fragile, leur striation très accentuée ; ils prennent une teinte de vieil ivoire.

Mais de tous ces troubles trophiques, le plus important est la cataracte, conséquence vraisemblable, selon Terrien, des lésions de l'épithélium ciliaire, secondaires aux troubles de la nutrition qu'entraîne l'insuffisance glandulaire. Cette cataracte est en général double ; elle a été signalée par de nombreux auteurs (1).

(1) Westphal, Eiselberg, Landsberg et Hoffmann, Vogt, Mme Huguenin, Sainton et Péron, Grappen. Ce dernier auteur a greffé, sans influencer la lésion oculaire, une glande parathyroïde.

Troubles de la contractilité électrique. — Avec les classiques il est habituel de dire, depuis Erb, que les nerfs périphériques, dans la tétanie, présentent à la fois de l'hyperexcitabilité mécanique et galvanique.

Ce fait, suivant la très juste remarque de G. Bourguignon, est parfaitement exact, « si on s'en tient à la seule considération du seuil de fermeture négative et du seuil d'ouverture positive » ; mais il est très incomplet. Les recherches successives de Hoorweg, Weiss, Lapicque, nous ont, en effet, appris qu'à lui seul, le seuil galvanique que Lapicque dénomme rhéobase, ne suffit pas à caractériser l'excitabilité, parce qu'il néglige le facteur temps. Ce facteur, les travaux de Hoorweg, puis de Weiss, l'ont prouvé, intervient dans l'excitation.

Aussi, à l'heure actuelle, ne doit-on considérer avec Lapicque que deux paramètres, la *rhéobase* et la *chronaxie* caractérisant l'excitabilité.

De ces deux paramètres, les définitions suivantes peuvent être données :

La *rhéobase* est l'intensité nécessaire pour obtenir le seuil de la contraction avec une fermeture prolongée du courant continu : c'est le seuil galvanique classique. Elle varie non seulement avec l'excitabilité, mais avec les conditions expérimentales (1).

La *chronaxie* est le temps de passage du courant nécessaire pour obtenir le seuil de la contraction, avec une intensité double de la rhéobase. Elle est largement indépendante des conditions expérimentales (2).

Somme toute, la mesure de la chronaxie est indispensable pour apprécier les variations réelles de l'excitabilité ; elle exprime toutes les propriétés fonctionnelles du nerf et du muscle.

Ces considérations montrent comment G. Bourguignon et R. Turpin furent amenés à appliquer ce nouveau test de l'excitabilité à l'étude de la tétanie parathyréoprive. Ces recherches ne sont qu'une partie d'un travail d'ensemble sur la tétanie ; elles furent poursuivies sur une malade de P. Sainton (3), dans trois conditions différentes :

dans l'état de tétanie latente ;

dans l'état de crise imminente ;

pendant l'évolution d'une crise.

Dans l'état de *tétanie latente*, les variations de la chronaxie sont superposables à celles que les auteurs précédents ont observées chez les

(1) Surface des électrodes, distance des électrodes, situation des électrodes placées à la surface de la peau sur le sujet entier par rapport à l'organe excité, etc... (G. Bourguignon).

(2) Cette indépendance des valeurs de la chronaxie avec les conditions expérimentales comporte une exception : « le cas où les électrodes sont très rapprochées, sur les organes mis à nu ; mais cette condition n'intervient pas dans les expériences sur l'homme ou sur l'animal entier ; on peut donc dire que, dans les conditions expérimentales de l'électro-diagnostic, la *chronaxie* varie exclusivement avec l'excitabilité » (G. Bourguignon).

(3) L'observation détaillée de cette malade a été publiée par P. Sainton, G. Bourguignon, R. Turpin et Ch.-O. Guillaumin.

enfants spasmophiles. Certains muscles ont une chronaxie normale (1), d'autres une chronaxie anormalement élevée (2). En outre, fait caractéristique et commun aux périodes de latence des tétanies infantile, de l'adulte et parathyréoprive, les valeurs de chronaxie d'un muscle donné sont *instables* ; elles varient d'un jour à l'autre.

L'état de *crise imminente* s'accompagne d'une augmentation de la chronaxie, plus grande que dans les périodes de tétanie latente. Lorsque cette crise est jugulée (3), la chronaxie diminue parallèlement à l'amélio-

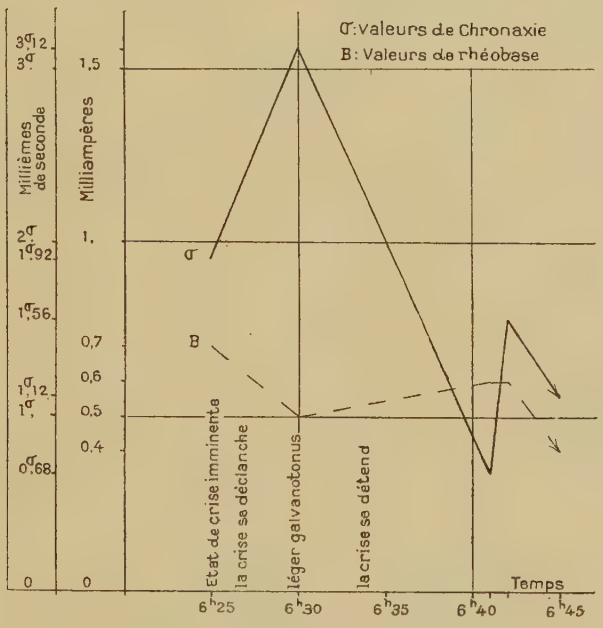


Fig. 5. — Evolution de la chronaxie du 4e interosseux de la main droite, point moteur, au cours d'un accès de tétanie parathyréoprive d'intensité moyenne (Observation de Sainton, G. Bourguignon, R. Turpin et Ch.-O. Guillaumin).

ration des signes cliniques. Dans leur expérience, G. Bourguignon et R. Turpin notèrent une variation en sens inverse de la chronaxie et de la rhéobase, à la suite de cette intervention thérapeutique. D'une manière générale, ce fait s'observe lorsque les variations d'excitabilité ne s'accompagnent pas de variations de volume des muscles, ce qui maintient fixes les conditions de distribution du courant.

(1) La chronaxie du 4e interosseux droit de cette malade a toujours été normale oscillant de 0σ,20 à 0σ,32.

(2) La chronaxie du 3e interosseux droit, par exemple, a toujours été anormale, de 0σ,86 à 0σ,92 soit environ 3 fois la valeur normale.

(3) A l'aide de 8 grammes de chlorure d'ammonium en ingestion dans ce cas particulier.

Dans ces cas, l'étude des variations de la rhéobase seule n'est plus dénuée de toute valeur. « C'est ce qui est arrivé pour la tétanie et c'est ce qui explique la concordance assez grande des différents auteurs qui ont étudié la seule variation du seuil galvanique dans la spasmophilie » (G. Bourguignon).

Au cours d'une *crise tétanique*, d'intensité modérée, la chronaxie augmente parallèlement au développement des contractures tétaniques, pendant que diminue la rhéobase.

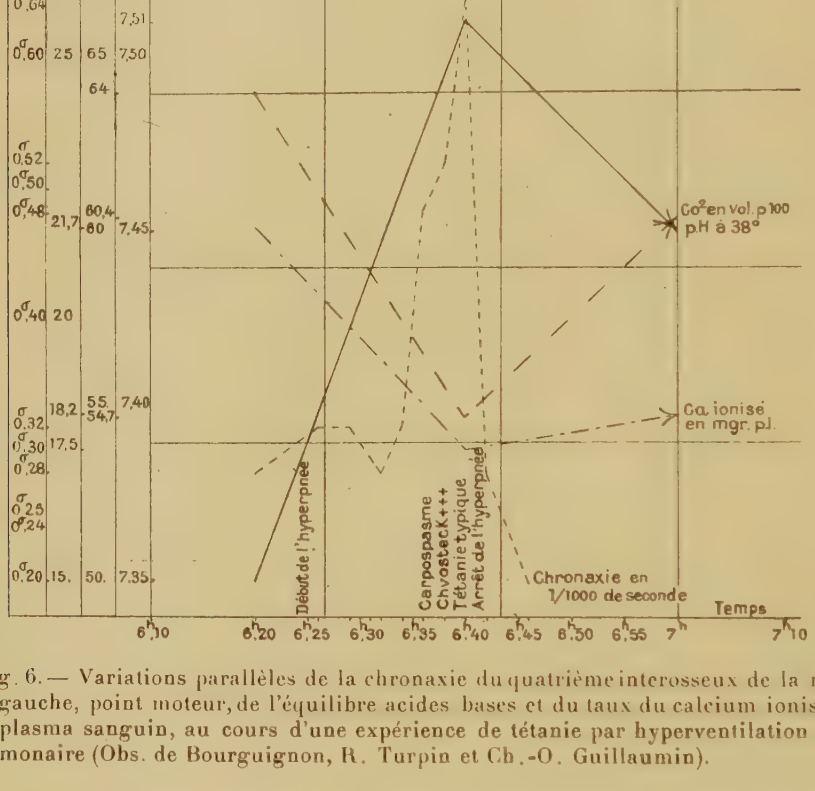


Fig. 6. — Variations parallèles de la chronaxie du quatrième interosseux de la main gauche, point moteur, de l'équilibre acides bases et du taux du calcium ionisé du plasma sanguin, au cours d'une expérience de tétanie par hyperventilation pulmonaire (Obs. de Bourguignon, R. Turpin et Ch.-O. Guillaumin).

Au moment de la valeur maxima de la chronaxie, si celle-ci est assez élevée, la contracture devient galvanotonique ; on retrouve donc ici la loi générale du rapport de la chronaxie avec la forme de la contraction : puis, à mesure que s'atténuent les signes cliniques, la chronaxie diminue et se met à osciller pendant que la crise disparaît (fig. 5).

Le fait important, sur lequel insistent les auteurs précités, est que la tétanie parathyréoprive détermine des variations de chronaxie et de rhéobase exactement comparables à celles qu'entraînent la tétanie infantile, celle de l'adulte et la tétanie expérimentale par hyperpnée volontaire et prolongée.

Le schéma ci-contre (fig. 6) montre un exemple des variations de la chronaxie au cours de la tétanie par hyperpnée, étude poursuivie par G. Bourguignon avec J.-B.-S. Haldane, puis avec R. Turpin.

Nous reproduisons également, d'après G. Bourguignon et R. Turpin, les variations de la chronaxie chez un spasmophile latent (fig. 7) (1).

Troubles biochimiques. — A ce propos, nous retrouvons des faits superposables à ceux que nous avons indiqués à l'étude expérimentale.

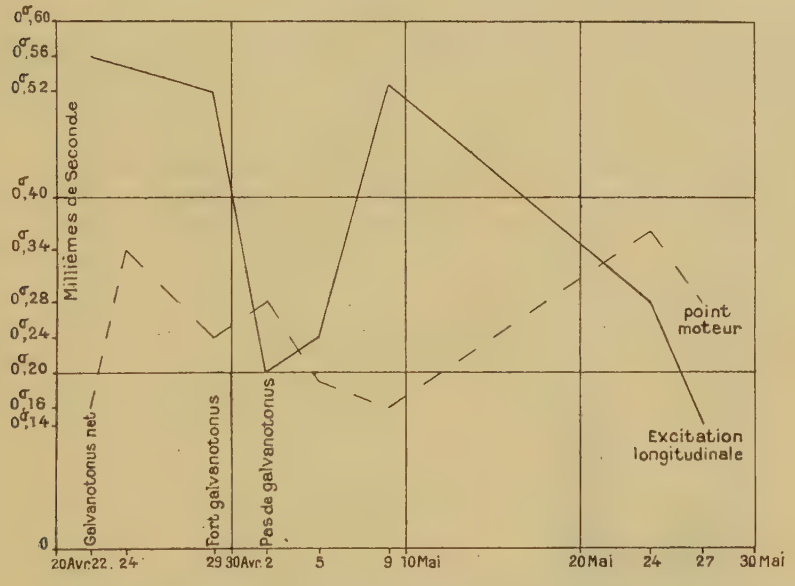


Fig. 7. — Caractère de la chronaxie du muscle sourcilier droit chez un spasmophile latent (enfant M. An...). Valeur normale de la chronaxie : 0σ,20 à 0σ,36 (Observation de G. Bourguignon et R. Turpin).

L'ablation des parathyroïdes chez l'homme entraîne les mêmes perturbations dans le métabolisme des éléments organiques et minéraux que chez l'animal. A titre d'indication, nous signalerons que la malade précitée présentait une diminution globale de la calcémie sérique, abaissée de 20 o/o par rapport au chiffre moyen normal. Cette hypocalcémie s'accompagnait d'un trouble profond de l'assimilation du calcium, puisqu'au cours d'un régime strictement lacté, 98,96 parties o/o de la quantité de calcium ingéré étaient éliminées par voie intestinale. A l'origine de cette hypocalcémie ne pouvait être invoquée une diminution du Ca—albumines, non diffusible, puisque le taux des albumines totales du plasma s'élevait à 90,9 gr. o/o. Aussi un déséquilibre acido-basique du plasma, dans le sens de l'hyperalcalinité, ayant été observé à plusieurs reprises chez

(1) Ces recherches ont été effectuées dans le service du docteur E. Lesné.

cette malade, surtout dans l'état de crise imminente, les auteurs évoquent-ils, à titre d'hypothèse, le rôle d'une chute du taux du calcium ionisé du plasma, d'autant que c'est à l'état d'ions que le Ca modifie la perméabilité et l'excitabilité cellulaires. On sait, en effet, que Rona et Takahashi ont constaté, sur des solutions salines, que le taux des ions Ca n'y est pas fonction du Ca total, mais de la concentration en ions H+, d'une part, et de celle des bicarbonates présents de l'autre, d'après la relation :

$$Ca = K \frac{(H)}{(CO^3H)} .$$

Brinkman et Van Dam, en d'élégantes vérifications, ont montré que la formule s'appliquait au plasma sanguin, K prenant la valeur 350. Des

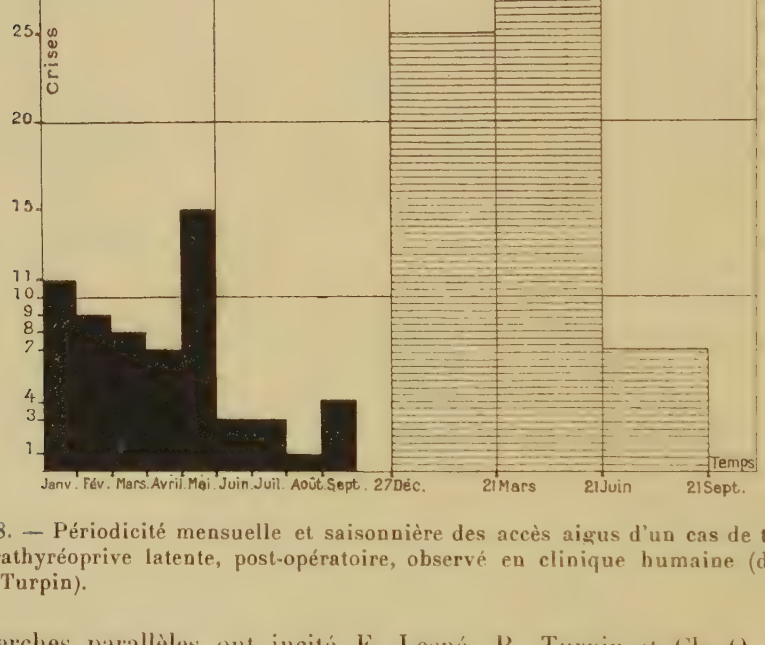


Fig. 8. — Périodicité mensuelle et saisonnière des accès aigus d'un cas de tétanie parathyréoprive latente, post-opératoire, observé en clinique humaine (d'après R. Turpin).

recherches parallèles ont incité E. Lesné, R. Turpin et Ch.-O. Guillaumin à considérer comme possible une pathogénie analogue de la tétanie infantile. Ainsi, les physiopathogénies de la tétanie parathyréoprive et de la tétanie de l'enfant présenteraient de nombreux points communs avec celle de la tétanie par hyperpnée.

Evolution. — L'ablation des parathyroïdes peut être suivie d'une aménorrhée à peu près complète, mais transitoire.

Quant aux accidents de tétanie aiguë, dans cette variété chronique, ils évoluent par poussées successives, séparées parfois par des intervalles

d'un à plusieurs mois. Les crises sont déclenchées par le froid, l'émotion et surtout, fait intéressant quand on le compare à l'évolution de la tétanie infantile, elles sont nettement influencées par les saisons. La malade de Sainton et Turpin avait eu sept crises en été, vingt-cinq au printemps, vingt-sept en hiver (fig. 8). Chaque crise pouvait être jugulée, comme chez l'animal, par le chlorure de calcium ou par une médication acidosante, telle le chlorure d'ammonium.

Dans 35 o/o des cas, au bout de plusieurs mois ou même de plusieurs années, cette forme de tétanie guérit spontanément. Cette évolution peut d'ailleurs être entrecoupée d'accidents épisodiques : épilepsie, crises épileptiformes (1), crises hystériformes, myxœdème. Enfin, certains malades semblent conserver indéfiniment une tendance à la spasmophilie. De même, les femmes ayant subi une thyroïdectomie sont plus exposées que d'autres aux accidents de tétanie gravidique. Dans une forme grave, Borchers dut provoquer l'avortement, qui fut suivi d'un rétablissement en apparence complet.

Notons, enfin, que les accidents parathyréoprives humains ont été, inconstamment il est vrai, très améliorés sinon guéris par les greffes de glandes parathyroïdes, prélevées sur l'homme ou sur l'animal. Cette méthode a donné de bons résultats à Roth et à Steuvers. Nous avons plus haut exposé ces faits. Quant à l'application de la parathyrine de Collip au traitement de cette variété de tétanie, elle a déjà donné d'heureuses améliorations (H. Lisser et H.-C. Shepardson).

INSUFFISANCE PARATHYROIDIENNE NON TRAUMATIQUE

La clinique humaine nous fournit des exemples indiscutables de tétanies, non chirurgicales, contemporaines d'une altération des glandes parathyroïdes. Cette analogie anatomo-clinique se complète, dans certains cas de tétanie infantile, en particulier, d'analogies biochimiques, et nous venons de le voir, de troubles semblables de la chronaxie du nerf et du muscle.

Tétanie infantile. — Dans trois cas de tétanie infantile mortelle, Erdheim, dès 1905, avait constaté des hémorragies parathyroïdiennes, lorsque Yanase, deux ans plus tard, reprit cette étude anatomo-pathologique. Alors que chez treize enfants non spasmophiles, ayant succombé à des affections diverses, les parathyroïdes apparaissaient intactes, cytologiquement, des hémorragies parathyroïdiennes furent relevées vingt-cinq fois dans trente-cinq cas de tétanie.

L'un de nous avait déjà noté dans sa thèse en 1899 des lésions des parathyroïdes au cours de différentes maladies infectieuses, en particulier la scarlatine, la diphtérie et l'hérédo-syphilis. Une étude d'ensemble

(1) Charcot, F. Hochwart, Chvosteck, Bolten, Grœpe, Charbonnel.

concernant les modifications cytologiques des parathyroïdes en pathologie infantile fut exposée en 1909 par Harvier, dans sa thèse. Ces recherches amenèrent cet auteur à constater des modifications ou des lésions fréquentes des parathyroïdes dans les gastro-entérites graves, la scarlatine, la diphtérie, le tétanos (Babonneix et Harvier), la syphilis héréditaire, en particulier. Par ailleurs, de l'examen de vingt cas de tétanie, Harvier conclut « que l'insuffisance glandulaire paraît vraisemblable dans 25 o/o des cas d'état tétanoïde et de tétanie latente et dans 75 o/o des cas de tétanie manifeste » ; et plus loin : « En supposant démontrée l'insuffisance fonctionnelle des parathyroïdes comme substratum des manifestations tétaniques chez les enfants, il ne semble pas qu'on puisse à l'heure actuelle, d'après l'étude histologique, la généraliser à tous les cas étudiés. »

Pollini, Haberfeld conclurent de leurs recherches dans le même sens que Yanase.

Mais Harvier n'avait pas été seul à signaler l'intégrité histologique possible des parathyroïdes dans quelques cas de tétanie manifeste : Thiemisch, H. Koënigstein, le premier dans trois cas de tétanie infantile, le second dans un cas, avaient fait des constatations négatives ; Oppenheimer, Lederer, Grosser et Betke, Jorgensen, Bliss, Herckenberg, n'ont pu constater, au cours de tétanies confirmées, la moindre lésion parathyroïdienne.

Il ressort de ces divers travaux que tous les cas de tétanie infantile ne peuvent être rapportés à des altérations cytologiques des glandes parathyroïdes, mais que, pour certains d'entre eux, cette étiologie est indiscutable. Wernstedt vient de rapporter un nouveau cas de tétanie infantile mortel (spasme de la glotte), contemporain d'une hypoplasie considérable de l'appareil thymo-parathyroïdien.

La parathyrine de Collip aurait, d'ailleurs, déjà donné à certains auteurs américains de très heureux résultats thérapeutiques dans la spasmophilie de l'enfant.

Tétanie de l'adulte. — La tétanie de l'adulte par lésions non chirurgicales des parathyroïdes est une véritable curiosité. Deux exemples cependant peuvent en être rapportés, avec étude anatomo-clinique complète.

La première observation, de Carnot et Delion, concerne un cas de tétanie mortelle, liée à une parathyroïdite tuberculeuse. Les parathyroïdes internes étaient le siège de sclérose avec infiltration leucocytaire, l'une des parathyroïdes externes était entièrement caséifiée.

La seconde observation, publiée par Victor Cordier, relate l'étude d'une tétanie de l'adulte par apoplexie parathyroïdienne. L'examen anatomique mit en valeur un hématome de l'espace trachéo-thyroïdien, ayant détruit les parathyroïdes droites, et des hémorragies parathyroïdiennes gauches.

Dans certains cas de tétanie de l'adulte, dont la nature parathyréo-

prive, que nous sachions, n'a pu être établie, des lésions de cataracte ont été signalées (1).

Tétanie gravidique. — Nous avons assez longuement envisagé les rapports des glandes parathyroïdes et de la gestation pour qu'il ne soit pas nécessaire de reprendre cette étude ici.

États morbides rattachés aux troubles parathyroidiens

Ne méritent d'être envisagés ici que les faits assez rigoureusement établis pour que nos connaissances sur la physiologie des parathyroïdes puissent en bénéficier. Aussi ne retiendrons-nous pas le schéma de Lundborg, qui, dans un tableau ingénieux, mais purement hypothétique, a voulu résumer la physiologie thyro-parathyroïdienne.

Pépère, étudiant quatre cas d'*éclampsie*, a trouvé que, dans trois, deux parathyroïdes manquaient, et que dans le quatrième une glande était kystique et les trois autres normales. Malgré les bons effets obtenus avec la parathyroïdine de Vassale, ces résultats sont insuffisants pour qu'on puisse rattacher tous les cas d'éclampsie à une déficience de la fonction parathyroïdienne.

Certaines observations anatomo-cliniques (2) permettent de défendre les rapports éventuels de l'insuffisance parathyroïdienne et de l'*épilepsie*. Il n'est pas impossible que ces glandules interviennent au cours du mal comitial, mais à la façon, et c'est là hypothèse pure, de l'hyperpnée volontaire et prolongée qui peut extérioriser une lésion latente du système nerveux.

La théorie parathyroïdienne de la *maladie de Parkinson* repose, elle aussi, sur des faits anatomiques (3). Des recherches complémentaires sont nécessaires pour juger leur valeur.

Laignel-Lavastine, étudiant systématiquement avec P. Duhem les parathyroïdes de 64 *aliénés*, constata une très grande variabilité dans le nombre, la forme, la structure de ces diverses glandes. Il est intéressant de rapprocher ces observations des troubles psychiques de l'insuffisance parathyroïdienne traumatique.

D'autres états morbides spontanés de l'homme évoquent les rapports de l'ostéogenèse et des troubles parathyroïdiens, rapports que nous avons développés précédemment. Rappelons les constatations d'Erdheim sur les troubles de la calcification dentaire chez des rats parathyroprivés ; les expériences de Canal sur les rapports de l'opothérapie parathyroïdienne et de la cicatrisation osseuse ; les recherches de L. Morel sur

(1) Wettendorfer, Lisizyn, Peters, Nathan, Freund.

(2) Erdheim, Schmorl, Claude et Schmiergeld. L'étude des relations éventuelles des glandes parathyroïdes et de l'épilepsie a été récemment reprise par Axel Bisgaard.

(3) Berkeley, Lamp, Alquier, Roussy et Clunet.

les relations des parathyroïdes et de la croissance des os. Plutôt que les relations des parathyroïdes et du rachitisme, méritent d'être discutées celles de ces glandes et de l'*ostéomalacie*. Elles semblent, en effet, certaines, basées sur de nombreux faits anatomo-cliniques, depuis les premières observations d'Erdheim jusqu'à la publication toute récente et si instructive de F. Trémolières (1). Les altérations parathyroïdiennes seraient constantes dans l'ostéomalacie, affection dont on connaît la coexistence fréquente avec la tétanie. Dans l'*ostéite fibreuse de Recklinghausen*, Göbel a trouvé des parathyroïdes, formant de véritables tumeurs ayant plusieurs centimètres de diamètre, et contenant tous les éléments du tissu parathyroïdien normal, Hoffheinz des glandules, dont le volume variait d'une noisette à une pomme, sans modification appréciable de la structure, Parreira et Castro Freire une tumeur d'une parathyroïde droite ayant les dimensions d'une châtaigne avec abondance des cellules foncées.

Enfin, dans un travail récent sur l'ostéite fibreuse, Mandl a réuni 44 cas d'hypertrophie des parathyroïdes associée au rachitisme, à l'ostéite déformante, à l'ostéomalacie, à l'ostéoporose sénile, à l'ostéite fibreuse généralisée. Dans un cas sévère d'ostéite fibreuse généralisée, Mandl enleva une tumeur parathyroïdienne. Or, à la suite de l'opération, l'excrétion du calcium par l'urine diminua des 5 6e. Une amélioration remarquable de l'état général s'ensuivit et le malade put sans difficulté se tenir debout et marcher avec une canne et une béquille, ce qu'il ne pouvait faire auparavant. Ce fait, suivant la remarque de Mandl, va à l'encontre de l'opinion d'Erdheim, qui considérait l'hyperplasie des glandes parathyroïdes, au cours des maladies par décalcification, comme une réaction contre une fixation insuffisante du calcium dans l'organisme. Il s'accorde, par contre, avec les résultats de recherches récentes, qui ont montré que l'hypercalcémie secondaire à l'injection d'extrait parathyroïdien dépendait d'un processus de décalcification osseuse.

Au terme de cette étude, il apparaît nettement que nous avons, sur la physiologie des glandes parathyroïdes, quelques données précises, mais que de nombreux faits, qu'on a voulu leur rattacher, demeurent incertains. Les fonctions de ces glandes sont vitales. Leur extirpation, quand ses conséquences ne sont pas immédiatement fatales, laisse apparaître des signes cliniques qui traduisent la souffrance de la plupart des appareils. Elle entraîne un état remarquable d'instabilité des fonctions végétatives fondamentales et des signes bruyants d'hyperexcitabilité neuro-musculaire. Ces derniers symptômes peuvent être mesurés par le degré de perturbation de la chronaxie neuro-musculaire, dont les variations sont analogues à celles qu'on observe dans les autres variétés de tétanie, cliniques ou expérimentales.

(1) Fernand Trémolières, H. Olivier, Huguenin et Héraux.

Les lésions anatomiques, secondaires à la parathyroïdectomie, sont surtout localisées au niveau du tractus digestif, du foie, du système nerveux.

Les troubles biochimiques que cette intervention entraîne portent sur le métabolisme des matières protéiques, des hydrates de carbone, des graisses, des matières minérales, du calcium en particulier. Ces désordres complexes sont contemporains d'une toxicité anormale des humeurs et des excreta chez les sujets parathyroïdectomisés.

Force nous est pourtant de reconnaître l'insuffisance des théories qui essaient de préciser l'enchaînement de ces différents troubles.

GLANDE PINÉALE

Par M. LAIGNEL-LAVASTINE

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.
Médecin de la Pitié.

La physiologie de la *glande pinéale* ou *épiphyse* pourrait se résumer d'un mot : on ne sait rien.

Mais à défaut de certitudes, on a des possibilités, sinon des probabilités.

La *morphologie* d'une part et la *pathologie* d'autre part ont fourni des rapports anatomo-cliniques qui permettent des hypothèses.

Une étude critique des matériaux actuellement utilisables pour l'édification de la physiologie de la glande pinéale peut donc être intéressante pour un esprit qui préfère l'agrément du voyage au bien-être de l'arrivée.

Après un *historique*, que je ne peux omettre en souvenir de Descartes, je rappellerai les données *morphologiques* nécessaires pour aborder la *physiologie expérimentale* et la physiologie *pathologique*. Résumant les faits anatomo-cliniques publiés et les inductions pathogéniques qu'on en a tirées, je dirai quelle conception provisoire on peut se faire en juillet 1927 de la physiologie générale.

I

HISTORIQUE

Cet historique ne peut être purement physiologique pour la raison que je viens de dire.

Galien (1) a déjà bien décrit la pinéale. « Revenons, dit-il, aux parties qui sont après le ventricule moyen et examinons à quoi sert le corps, qui

(1) *Galeni de usu partium*, VIII, C. 3. — *Galeni omnia quæ existant opera*, t. I, p. 170, Venise, 1576.

se trouve à l'entrée du méat par lequel ce ventricule est réuni au cerveau postérieur : les anatomistes le nomment *conarium*. Par sa substance ce corps est une glande ; quant à sa forme il ressemble parfaitement à un cône et c'est ce qui lui a fait donner son nom. Certains lui assignent une fonction tout à fait analogue à celle du pylore de l'estomac. De même, en effet, que le pylore, à ce qu'ils disent, est une glande servant à empêcher les aliments non encore digérés de passer de l'estomac dans l'intestin grêle, de même, à les en croire, cette glande, placée à l'origine du méat, qui fait passer l'esprit du ventricule moyen dans le ventricule du parencéphale, en est le gardien et c'est elle qui, à la manière d'un économe, juge de la quantité d'esprit qu'il est nécessaire de laisser passer. Pour ce qui me concerne j'ai dit plus haut ce qu'il faut penser du pylore de l'estomac. Quant à cette glande, semblable à un cône, qui remplit complètement la séparation en deux branches de la grande veine, de laquelle dérivent presque tous les plexus choroïdes des ventricules antérieurs, je pense qu'elle a été faite pour le même usage que toutes les autres glandes, qui consolident les séparations des veines. »

Anatomiquement Diemerbrœck (1) mérite d'être cité après Galien pour la précision et la clarté de sa description. « C'est, dit-il, une glande située entre les tubercules quadrijumeaux antérieurs, au voisinage de l'ouverture de l'aqueduc de Sylvius. Les Grecs lui ont donné le nom de *conarium* pour sa ressemblance avec un cône et les Latins celui de *glandula pinealis*, parce qu'elle offre assez bien l'aspect d'une pomme de pin ; certains auteurs le nomment encore *pénis du cerveau*... Elle est recouverte par le plexus choroïde et sa veine médiane et leur adhère assez intimement pour qu'on puisse l'enlever en même temps qu'eux ; elle paraît même si peu fixée à la substance cérébrale que Bauhinus prétend qu'il n'y a entre elles aucune cohésion, bien qu'elle paraisse, chez les animaux, un peu plus manifestement unie au cerveau. Sylvius dit avoir rencontré assez souvent dans cette glande des grains de sable et même un grain arrondi de la grosseur d'un pois. »

L'histoire de la physiologie de la pinéale est jusqu'à E. de Cyon purement imaginative. Je la résume d'après la thèse de mon élève Paul Seigneur (2).

Comme je l'ai dit plus haut, Galien (3) considère la pinéale comme de nature glandulaire et fournissant une sécrétion.

Suivant une opinion antérieure à Galien, puisqu'il la réfute, la pinéale ferait l'office de portier.

Magendie (4) reprit cette opinion et considère la pinéale comme un tampon destiné à ouvrir et fermer l'aqueduc de Sylvius.

(1) Diemerbrœck. *Anatomia corporis humani*, Lyon, 1633, p. 364.

(2) Paul Seigneur. Étude critique sur la glande pinéale, normale et pathologique, *Thèse Paris*, 1912, nº 375, 119 p.

(3) *Galeni de anat. administ.*, livr. IX, ch. 3. — *Hippoc. et Galleni opera*, t. IV, p. 191, Lutetiae Parisiorum, 1679.

(4) Magendie. *Physiologie*.

Entre temps Descartes avait localisé l'âme dans la pinéale, parce qu'elle est mobile et impaire.

Je rappelle ici les articles 31 et 32 de la première partie du *Traité des passions de l'âme* (1), pour qu'on saisisse mieux comment le père de la physiologie moderne est tombé dans une erreur, que relevait déjà Malebranche (2).

« En examinant la chose avec soin, écrit Descartes, il me semble avoir évidemment reconnu que la partie du corps en laquelle l'âme exerce immédiatement ses fonctions n'est nullement le cœur, ni aussi tout le cerveau, mais réellement la plus intérieure de ses parties, qui est une certaine glande fort petite, située dans le milieu de sa substance et tellement suspendue au-dessus du conduit par lequel les esprits des cavités antérieures ont communication avec ceux de la postérieure, que les moindres mouvements, qui sont en elle, peuvent beaucoup pour changer le cours de ces esprits, et réciproquement que les moindres changements, qui arrivent au cours des esprits, peuvent beaucoup pour changer les mouvements de cette glande. »

Et Descartes ajoute :

« La raison, qui me persuade que l'âme ne peut avoir en tout le corps aucun autre lieu que cette glande où elle exerce immédiatement ses fonctions, est que je considère que les autres parties de notre cerveau sont toutes doubles, comme aussi nous avons deux yeux, deux mains, deux oreilles, et enfin tous les organes de nos sens extérieurs sont doubles ; et que, d'autant que nous n'avons qu'une seule et simple pensée d'une même chose en même temps, il faut nécessairement qu'il y ait quelque lieu où les deux images qui viennent par les deux yeux, ou les deux autres impressions qui viennent d'un seul objet par les doubles organes des autres sens, se puissent assembler en une avant qu'elles parviennent à l'âme, afin qu'elles ne lui représentent pas deux objets au lieu d'un : et on peut aisément concevoir que ces images ou autres impressions se réunissent en cette glande par l'entremise des esprits qui remplissent les cavités du cerveau ; mais il n'y a aucun autre endroit dans le corps où elles puissent ainsi être unies sinon ensuite de ce qu'elles le sont en cette glande. »

Cette opinion singulière doit rendre modeste en montrant l'erreur où peut tomber un puissant esprit quand il s'écarte de l'expérience.

Après Malebranche, Dancan dans son *Traité des actions animales* et Dionis dans son *Anatomie humaine* critiquèrent à bon droit la théorie cartésienne. L'opinion de Dionis ne vaut guère mieux d'ailleurs. « D'autres ajoutent, écrit-il (3), que plus on a cette glande petite, plus on a l'esprit vif, parce qu'un petit corps est plus aisé à remuer qu'un

(1) Descartes. *Traité des passions de l'âme*, 1re partie, art. 31 et 32, p. 537, Charpentier.

(2) Malebranche. *Recherche de la vérité*, t. II et III des *Œuvres*, Charpentier.

(3) Dionis. *L'anatomie de l'homme*, 3e édit., 1706, p. 468.

gros, et qu'étant le tamis par où passe l'esprit animal, les pores étant fort étroits, il n'en passe que le plus subtil : il en est de même, disent-ils, des trous d'un tamis avec lequel on passe la farine, plus ils sont petits et plus elle est fine : c'est pourquoi on voit que l'homme qui a les autres parties du cerveau plus grandes que les bêtes, à proportion du reste de son corps, a la glande pinéale plus petite. » Et il ajoute : « L'usage de la glande pinéale est de séparer et de filtrer, comme les autres glandes, quelque liqueur pour la verser dans les ventricules du cerveau. » C'est aussi l'idée de Sylvius et de nombreux anatomistes.

L'anatomie macroscopique ne pouvait naturellement fournir la clef de la physiologie pinéale.

L'embryologie et l'anatomie comparée ont fait naître l'idée de l'œil pinéal, idée séduisante, mais qui n'est pas applicable à la pinéale humaine.

Tandis que Leydig (1) chez les amphibiens croit voir dans l'épiphyse ou pinéale l'organe d'un sixième sens, His (2) démontre que la pinéale se développe aux dépens d'une évagination supérieure du cerveau intermédiaire.

Cette découverte capitale conduit de Graaf (3), Korschelt (4) et Spencer (5) à voir un troisième œil atrophié dans l'épiphyse des batraciens et des sauriens. Ces recherches furent vulgarisées en France par MM. de Varigny (6) et Bernard (7).

Rabl-Rückard (8), frappé du développement possible de la pinéale chez certains sauriens paléontologiques, incline à y voir le rudiment d'un organe sensoriel thermique.

Flesch (9) affirme que la pinéale n'est pas seulement un œil parétial rudimentaire, mais un organe fonctionnellement actif et il y localise un centre thermo-régulateur.

Gould (10), cité par Van den Bergh, voit dans la pinéale le siège de l'instinct de retour.

Ogle rapporte qu'en Angleterre on vend des pinéales pour guérir des affections cérébrales, ramollissements, démences, manie.

(1) Leydig. *Nov. act. Acad. Leop. Carol.*, XXXIV, 1868.

(2) His. *Untersuch. u. die ersten Anlage des Wirbel. thierleibes*, Leipzig, 1868, p. 128.

(3) De Graaf. *Zool. Anz.*, nº 219, 29 mars 1886.

(4) Korschelt. *Kosmos*, 3e cahier, 1886.

(5) Spencer. The parietal eye of Hatteria, *Nature*, 13 mai 1886. — *Quarterl. journ. of microx. sc.*, Londres, 1886, p. 165

(6) De Varigny. Le 3e œil des reptiles, *R. sq.*, 25 décembre 1886.

(7) Bernard. L'œil des vertébrés et le 3e œil des reptiles, *Nature*, 21 mai 1887.

(8) Rabl-Ruckhard (H.). Zur Deutung und Entwickelungs geschichte des Gehirns der Knochenfische, *Arch. f. Anat. u. Phys.*, 1882. — *Gesellsch. f. Heilkunde*, Berlin, 20 juin 1884. — Zur Deutung der Zirbeldrüse, *Zool. Anzeig.*, 1886, pp. 405-407.

(9) M. Fleisch. Ueber die Deutung der Zirbel bei den Saügethieren, *Anat. Anzeig.*, 1888, III, p. 173-176, léna.

(10) Gould. *The progress*, oct. 1888.

Je terminerai cet historique forcément écourté par les travaux de Krabbe, qui résument la période contemporaine.

Kund H. Krabbe (1), qui a fait des recherches méthodiques d'embryologie et d'anatomie comparée de la pinéale chez les différents animaux et chez l'homme, a tiré de son étude morphologique quelques inductions touchant les fonctions pinéales.

Pour Krabbe rien dans la pinéale ne permet de soutenir, comme le faisait Mathias Duval, qu'elle est un organe rudimentaire. En effet elle augmente de volume non seulement pendant toute la vie embryonnaire, mais jusqu'à l'âge adulte.

Chez l'homme sa vascularisation très riche, le caractère épithélial de ses cellules, l'excrétion de granules et les amitoses sont en faveur d'une fonction sécrétoire. Il paraît probable, pour Krabbe, que cette fonction sécrétoire joue un rôle, dans l'écoulement du liquide céphalo-rachidien et l'évacuation des produits du métabolisme cérébral.

Je partage les mêmes idées et ai jadis publié un mémoire (2), où je pense avoir montré que la pinéale est bien une glande et une *glande à sécrétion interne*.

II

MORPHOLOGIE

Pour bien fixer les idées je dois ici rappeler rapidement les grandes lignes de l'*embryologie* et de l'*anatomie comparée*, avant de faire une *esquisse anatomique* suivie d'une *analyse anatomo-pathologique*, qui permettra de comprendre les *rapports anatomo-cliniques*.

I

EMBRYOLOGIE

On sait nettement que l'*épiphyse*, ou glande pinéale, prend naissance dans une évagination cérébrale, diverticule creux communiquant avec le 3e ventricule et qui se forme au plafond de la région postérieure du cer-

(1) Knud H. Krabbe. Histologische und embryologische Untersuchungen über die Ziebeldrüse des Menschen. *In Anat.* de Merkel et Bonnet, Wiesbaden, 1916, 328 p., 26 planches. — Bidrag til Kundskaben om Corpus pineale hos pattedyrene. Det. Kgl. Danske Videnskabernes Selskab. *Biologiske Meddelelser*, II, 2, 1920, 111 p., 7 planches — Fortsatte undersogelser over Corpus pineale hos pattedyrene. *Id.*, III, 7, 1921, 29 p., 3 planches.

(2) Laignel-Lavastine. Anat. pathol. de la gl. pinéale. *Encéphal.*, 1921, nos 5, 6 et 7.

veau intermédiaire, immédiatement en avant de la commissure postérieure; elle est constituée de cellules épithéliales plus ou moins modifiées, tirant leur origine de la vésicule cérébrale primitive et est entourée de vaisseaux sanguins. Elle apparaît ainsi l'analogue supérieure de l'évagination inférieure qui constitue le lobe nerveux de l'hypophyse et des deux évaginations antérieures qui forment les deux nerfs optiques et les parties nerveuses des yeux.

Cette genèse explique les ressemblances trouvées dans la série animale entre la pinéale et les yeux, et qu'a bien exposées Peytoureau (1) dans sa thèse, que je résume en quelques mots.

II

ANATOMIE COMPARÉE

Chez les sauriens la portion distale de l'épiphyse est complètement organisée en un œil tel que ceux que l'on rencontre plus particulièrement chez les mollusques céphalopodes. Actuellement l'*œil pariétal* n'existe réellement que chez les Lacertiens et même dans ce groupe il est rudimentaire.

Chez les Chordés supérieurs, poissons, amphibiens, oiseaux, mammifères, l'épiphyse est si profondément altérée qu'on ne peut plus reconnaître un œil : c'est un organe épithélial envahi par des travées conjonctives très vasculaires, cloisonnantes, à éléments dégénérés, rappelant les glandes vasculaires sanguines.

Les Salpes ont trois yeux dépendant du cerveau, l'*œil impair médian dorsal* répondant à l'œil pinéal et les deux yeux latéraux, symétriques des yeux pairs des vertébrés.

A notre époque géologique l'œil pinéal ne se développe chez les vertébrés que s'il existe un *trou pariétal* ; partout où ce trou fait défaut l'œil pinéal n'a plus sa structure d'organe visuel et s'atrophie, même chez les sauriens. Ceci permet de rechercher son existence chez les vertébrés des époques géologiques. Aussi les fossiles liasiques, nothosaures, ichthyosaures, plésiosaures présentaient à la voûte du crâne un trou médian, qui paraît l'homologue du trou pariétal des lacertiens. Il en est de même pour certains ancêtres des amphibiens, les labyrinthodons : il est probable que chez ces espèces anciennes c'était bien là la place d'un œil plus ou moins dégénéré dans les groupes actuels (Peytoureau).

Et Peytoureau termine son travail très documenté en concluant que les *ancêtres des vertébrés avaient probablement trois yeux céphaliques* et que selon les groupes zoologiques actuels descendant de ces organis-

(1) Peytoureau S. A. La gl. pinéale et le 3e œil des vertébrés. *Thèse Bordeaux*, 1886-1887, n° 95, 68 p., 42 fig.

mes, c'est le médian ou les deux latéraux, qui ont persisté, tandis que les autres ont plus ou moins complètement disparu.

La glande pinéale apparaît donc *morphologiquement comme une évagination cérébrale oculiforme remaniée, qui a transmué ses fonctions nerveuses de relation en fonctions glandulaires endocrines.*

III

ESQUISSE ANATOMIQUE

Cette esquisse doit envisager *les rapports* et la *conformation extérieure*, puis la *conformation intérieure* et la *structure* de la pinéale.

Une coupe sagittale exactement médiane du cerveau coupe la pinéale en deux (fig. 1).

I. — RAPPORTS

On voit sa tranche à la partie postéro-inférieure du 3e ventricule, un peu en avant de l'extrémité inférieure ou bourrelet du corps calleux. Reposant presque sur le sillon sagittal, qui sépare les deux tubercules quadrijumeaux antérieurs, elle est séparée en avant et en bas de l'embouchure de l'aqueduc de Sylvius dans le 3e ventricule par la partie postéro-supérieure des pédoncules cérébraux. Au delà, c'est au-dessous de l'aqueduc de Sylvius les noyaux du moteur oculaire commun, c'est en arrière des tubercules quadrijumeaux le cervelet, c'est en haut la toile choroïdienne et les veines de Galien. On conçoit donc la complexité des troubles de compression, que peut entraîner l'hypertrophie de la pinéale dans un pareil carrefour.

II. — CONFORMATION EXTÉRIEURE

La pinéale est reliée au névraxe par un pédicule, qu'Obersteiner et Marburg nomment *pièce intercalaire*.

Cette pièce se continue, d'une part, avec la lèvre ventrale du recessus pinéal et, d'autre part, avec la commissure postérieure.

Comme on le voit sur la figure (fig. 1) on a donc à considérer :

a) la *pinéale* et ses rapports avec les méninges ;

b) le *pédicule* ou *pièce intercalaire* et ses relations avec la pinéale d'une part, la commissure postérieure et l'aqueduc de Sylvius d'autre part.

I. — Pinéale

De la *forme* d'une pomme de pin, ou plus exactement d'une amande, car elle est en général aplatie d'avant en arrière, la pinéale *mesure* en général de 8 à 6 millimètres de long sur 5 à 4 millimètres de largeur maxima et 2 à 3 millimètres d'épaisseur également maxima.

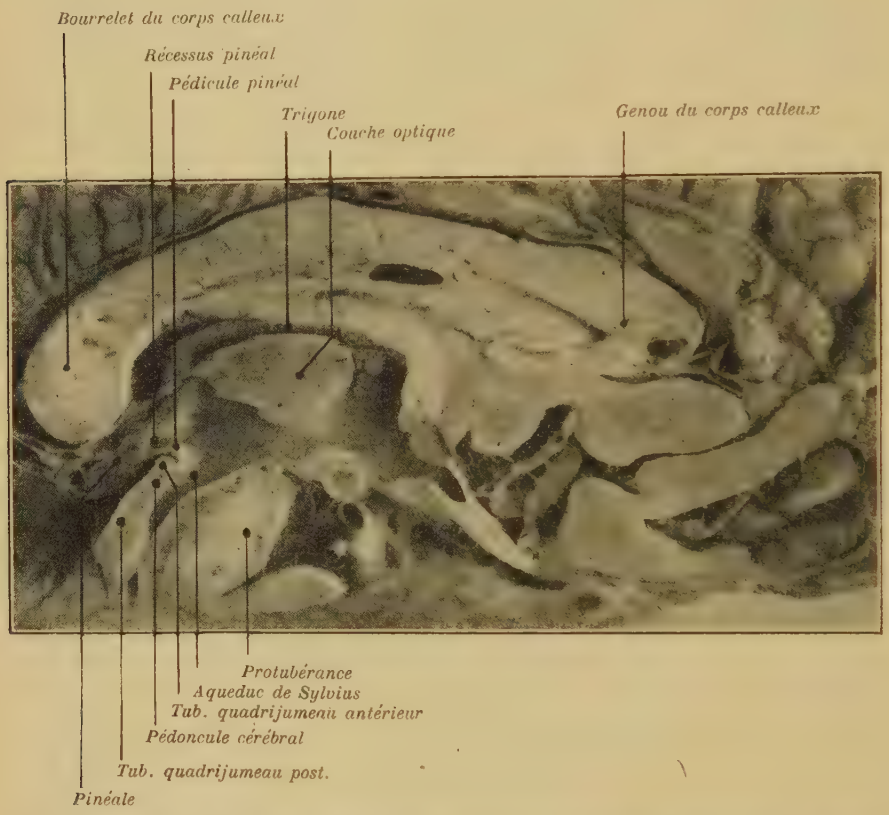


Fig. 1. — Rapports de la pinéale. Coupe sagittale médiane de l'encéphale de Marie J..., 51 ans, nº 880. Ramollissement du genou du corps calleux. On voit la pinéale en rétroflexion entre le bourrelet du corps calleux et les tubercules quadrijumeaux.

Sa *surface* est relativement lisse.

Sa *direction* est oblique en arrière, le plus souvent en haut, quelquefois en bas.

Pour faciliter la description, je distinguerai dans la pinéale un *sommet*, plus ou moins pointu, un *corps* et une *base*.

Le *corps* est séparé du sommet et de la base par deux plans perpendiculaires au grand axe de la glande et passant environ le premier

au-dessous du cinquième supérieur et le second au-dessus du quart inférieur.

Le *sommet* unit le versant supérieur de la glande, séparé du corps calleux, des plexus choroïdes et de la toile choroïdienne de la fente de Bichat par le recessus suprapinéal, au versant inférieur séparé du toit de l'aqueduc de Sylvius et en particulier des *nates* par un repli méningé avec lequel il présente souvent des adhérences.

La *base* limite par ses lèvres dorsale et ventrale le *recessus pinéal* ou ventricule pinéal ouvert en avant.

La *lèvre supérieure* ou dorsale avec la commissure de l'*habenula* et le tænia de l'*habenula* s'individualise souvent en une masse fongiforme plus ou moins volumineuse et dont le développement peut quelquefois donner à la pinéale l'aspect d'un gland ou d'une brioche (nos 701 et 720 de ma collection).

La *lèvre inférieure* ou ventrale se continue avec le pédicule avec lequel elle se confond souvent.

Dans ses rapports avec les *méninges* la pinéale offre donc à considérer : son *sommet*, ses *faces* supérieure et inférieure et ses *bords* latéraux.

II. — Pédicule

En général plus large que haut et aplati d'avant en arrière, il diffère dans ses *dimensions*, sa *direction* et surtout ses *rapports* avec la pinéale et la commissure postérieure. Les angles, que fait son axe avec ceux de la pinéale et de l'aqueduc de Sylvius, sont très variés et permettent de décrire à la pinéale des *versions* et des *flexions* comme à l'utérus.

Les angles, qu'il fait avec la commissure postérieure et l'aqueduc de Sylvius, sont également très variés selon les cas.

En général, il est presque perpendiculaire à la direction de l'aqueduc, et quand il est dévié, il s'incline plus souvent en arrière qu'en avant. Ces variations paraissent liées à l'état des méninges, de la pression céphalo-rachidienne, des modifications structurales de la pinéale, du pédicule et des régions adjacentes et aussi des modifications *post-mortem* dues ou non au formolage. Il faut donc apporter la plus grande circonspection dans l'interprétation des positions relatives de la pinéale et de son pédicule.

III. — CONFORMATION INTÉRIEURE

Négligeant le pédicule pinéal, dont l'étude rentre dans celle du cerveau, je me limiterai à la pinéale.

Sa conformation intérieure, très variable selon les cas, paraît avoir moins attiré l'attention que la structure fine, dont tous les détails ne sont pas encore connus.

J'envisagerai la conformation intérieure et la structure de la pinéale d'abord et de son pédicule ensuite.

Dès l'abord on distingue le *corps* avec son enveloppe conjonctivo-méningée et la *base* avec les lèvres du récessus pinéal.

I. — Corps pinéal

Le corps pinéal, séparé de sa base par une ligne idéale perpendiculaire à son grand axe, présente immédiatement à l'examen, d'une part,

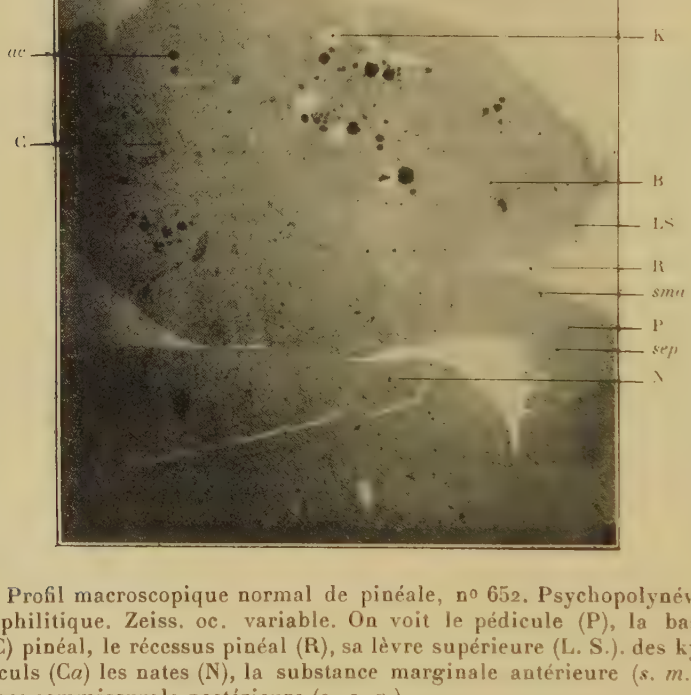


Fig. 2. — Profil macroscopique normal de pinéale, n° 652. Psychopolynévrite chez une syphilitique. Zeiss. oc. variable. On voit le pédicule (P), la base (B), le corps (C) pinéal, le récessus pinéal (R), sa lèvre supérieure (L. S.). des kystes (K), des calculs (Ca) les nates (N), la substance marginale antérieure (*s. m. a.*), et la substance commissurale postérieure (*s. c. p.*).

des parties nécessaires : *enveloppe*, *tissu interstitiel*, *tissu propre* ou parenchyme, et, d'autre part, des parties contingentes : *calculs*, *kystes*, *formation neuro-ganglionnaire de Marburg*, *formation névroglique de Dimitrova*, *éléments divers* : pigment, graisses, lipoïdes, fibres musculaires, etc.

Voici en quelques mots leur aspect le plus ordinaire.

1. — ***Enveloppe.*** — Dans l'enveloppe sont à considérer les *méninges*, l'*épendyme* et la *capsule*.

1° Les MÉNINGES sont constituées par le feuillet inférieur de la toile choroïdienne, qui, se séparant du feuillet supérieur au niveau de la fente de Bichat, recouvre successivement la face supérieure, le sommet et la face inférieure du corps pinéal pour recouvrir ensuite les tubercules quadrijumeaux.

Sur la face supérieure du corps pinéal la formation choroïdienne forme avec la pinéale la poche à laquelle Reichert a donné le nom de *Recessus supra-pinealis*, qui s'ouvre en avant dans le troisième ventricule et se prolonge en arrière quelquefois très loin, pour se terminer en pointe. Ce récessus est limité latéralement par les adhérences des plexus choroïdes du ventricule moyen, qui sont unis à la pinéale par de nombreux tractus conjonctivo-vasculaires. Ce cul-de-sac est l'homologue de l'évagination de la voûte du troisième ventricule, à laquelle on a donné le nom de *coussinet pinéal*.

Sur la ligne médiane la méninge est liée à la pinéale par un tissu constitué chez le nouveau-né d'éléments cellulaires et chez l'adulte de fibrilles compactes. Dans ce tissu Marburg croit avoir retrouvé des traces de la formation, qu'il considère comme représentant l'*œil pariétal des sauriens*.

Latéralement la méninge est séparée de la pinéale par un tissu conjonctif lâche.

Sur la face inférieure de la pinéale, les rapports avec la méninge sont aussi très lâches.

Au contraire, au sommet de la pinéale, les adhérences méningées sont souvent très intimes et très étendues.

2° L'ÉPENDYME recouvre une partie de la surface pinéale. On y voit, en général une couche de *cellules pigmentées*.

3° La CAPSULE est essentiellement constituée par une formation conjonctive d'origine piale, très mince par endroits et présentant son maximum d'épaisseur au niveau du sommet.

II. — ***Tissu interstitiel.*** — Le tissu interstitiel comprend les *vaisseaux*, le *tissu conjonctif* et la *névroglie*.

1° Les VAISSEAUX, artères, veines et lymphatiques, parcourent la glande dans les espaces interstitiels, dont ils constituent en quelque sorte l'armature. Ils ont donc une disposition générale *interlobulaire*, qu'on voit très bien sur des coupes longitudinales.

2° Le TISSU CONJONCTIF se voit dans la capsule et autour des vaisseaux ; il réunit parfois l'une aux autres et prend part, en proportions variables selon les cas, à la constitution des *travées interlobulaires*.

3° La NÉVROGLIE, qui est un élément fondamental du corps pinéal, se présente sous trois aspects différents : *réticulum*, *travées*, ou *plaques*.

Dans les pinéales où la disposition du parenchyme est plus diffuse que lobulaire, comme on le voit chez les jeunes enfants, le tissu interstitiel n'est représenté que par un *reticulum* névroglique, souvent très discret, qui esquisse à peine la lobulation.

Dans les pinéales adultes, au contraire, la lobulation très nette est accentuée par les *travées interlobulaires*, qui dessinent des logettes, arrondies ou ovales, communiquant largement entre elles, et, en général, d'autant plus petites qu'on les examine plus près du sommet de la glande.

Enfin, dans beaucoup de pinéales qui n'appartiennent pas toujours à des individus âgés, existe au centre de la glande une grande *plaque* névroglique allongée selon le grand axe et qui s'irradie dans les diverses travées.

III. — ***Parenchyme.*** — Le parenchyme ou masse propre, abstraction faite des *formations neuro-ganglionnaire de Marburg* et *névroglique de Dimitrova*, est ce tissu qui dès l'abord se distingue dans la pinéale par ses affinités tinctoriales différentes de celles du pédicule et de la base pinéale.

Parfois d'aspect diffus, il présente en général une disposition lobulaire, qu'accentue la sclérose des travées interlobulaires. Il rappelle alors l'aspect du parenchyme hépatique dans la cirrhose de Laennec. Il comprend des *cellules* et des *fibres*, dont la structure doit être analysée de très près.

IV. — ***Calculs.*** — Les calculs, concrétions calcaires, *acervuli*, sable cérébral, sont formés d'une trame organique infiltrée de sels calcaires. Ils apparaissent de bonne heure et sont presque constants chez l'adulte.

Semblables à ceux des plexus choroïdes, ils sont petits et arrondis, ou plus volumineux et souvent mûriformes. Tantôt intra et plutôt interlobulaires, ils ont une prédilection pour le centre de la pinéale et le voisinage du *tænia habenulæ* dans la lèvre supérieure du récessus pinéal.

V. — ***Kystes.*** — Les kystes sont si fréquents que je les signale ici.

Ils sont, en général, liés à l'involution de la pinéale, qui est particulièrement précoce, car on en trouve déjà des manifestations chez des enfants de 7 ans.

J'en distingue quatre variétés :

1° Les *lacunes de désintégration névroglique*, plus ou moins bien limitées ;

2° Les *kystes à revêtement épithélial* ;

3° Les *invaginations épendymaires* ;

4° Les *trous par énucléation artificielle des calculs*.

La première variété siège surtout au centre et à la base.

La deuxième peut occuper presque toute la glande, la transformer en une vésicule et surtout séparer presque complètement le pédicule du corps pinéal (fig. 3).

La troisième se voit presque exclusivement à la base, près du récessus pinéal.

La quatrième a naturellement la topographie des calculs.

IV. — ***Formation neuro-ganglionnaire de Marburg.*** — Vers la partie moyenne du corps pinéal, Marburg a trouvé, étroitement accolée au tissu conjonctif, une formation ovalaire à grand axe antéro-postérieur, ayant sensiblement la longueur du tiers de la pinéale, enveloppée dans une capsule conjonctive et possédant à son intérieur un noyau serré de névroglie, dans lequel se trouvent, irrégulièrement dispersées, des cellules ganglionnaires bien nettes. Leur forme est arrondie ou ovale, elles sont assez petites et leur noyau, de taille moyenne, est excentrique. Leur corps semble homogène et prend bien les colorants. De l'extrémité postérieure part un nerf typique, bien développé, dont les noyaux de Schwann

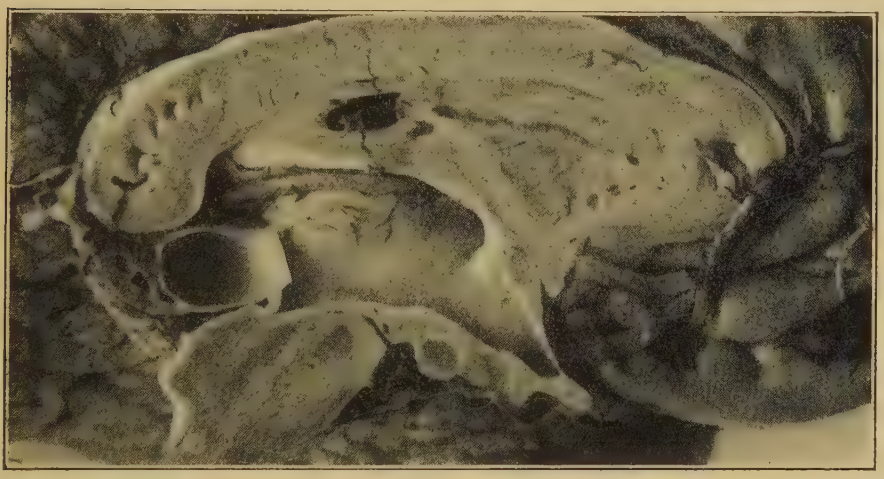


Fig. 3. — Kyste pinéal volumineux. Clémentine V..., 55 ans, nº 879. Mélancolie.

sont très rapprochés. Il n'a pas encore été établi s'il s'agit d'un nerf à myéline ou non. On peut le suivre assez loin en arrière. Cette formation est double et latérale. Il est très difficile de la mettre en évidence. Marburg croit y avoir trouvé l'homologue du nerf et de l'organe pariétal.

VII. — ***Formation névroglique de Dimitrova.*** — Au-dessus de la commissure de l'habénula, cette formation se prolonge en arrière quelquefois jusqu'au milieu de la face supérieure de la glande. Recouverte par l'épendyme, elle forme au niveau de l'habénula une sorte de niche. Plus développée sur les côtés que sur la ligne médiane, elle est la première à dégénérer chez l'adulte. Elle serait pour Marburg la continuation des *tænia thalami* et résulterait du mode de formation du récessus superpinéal. Il se produit un renversement du tænia, en sorte que l'extrémité antérieure devient postérieure ; la face dorsale, devenue ventrale, se fusionne secondairement avec la pinéale.

VIII. — ***Eléments divers.*** — Je place ici les éléments, dont la description ne trouve pas facilement place ailleurs : *pigments*, *lipoïdes et graisses*, *fibres musculaires*. Le *pigment*, constant, est dans le tissu interstitiel et le parenchyme. Les *lipoïdes* méritent une étude spéciale.

Les *fibres musculaires*, vues chez les animaux, n'ont pas encore été trouvées chez l'homme.

II. — Base pinéale.

Pour plus de clarté je distinguerai dans la base pinéale : la lèvre supérieure du ventricule pinéal, qui s'individualise très souvent en une formation spéciale et la lèvre inférieure, qui se continue avec le pédicule.

Dans l'une et l'autre sont à noter l'état de l'*enveloppe*, du *tissu interstitiel*, du *tissu propre*, et la présence ou non de *calculs*, de *kystes* ou d'*éléments divers*.

L'*épendyme* a des cellules plus hautes dans le récessus pinéal que sur les faces supérieure et inférieure de la base. La *capsule* conjonctive paraît manquer.

Le tissu interstitiel est essentiellement *névroglique*.

Les vaisseaux sont relativement rares. Le tissu conjonctif n'est guère appréciable qu'à la partie supérieure de la lèvre supérieure du récessus, où il est lié aux plexus choroïdes.

Le *tissu propre* est essentiellement nerveux. Il contraste par son aspect et ses réactions avec le parenchyme pinéal. Il paraît d'ailleurs très pauvre en cellules nerveuses, présente peu de fibres nerveuses sauf au niveau de la commissure de l'*habenula* et est surtout constitué par de la *névroglie*. Celle-ci, plus fibrillaire que cellulaire, paraît douée de vitalité modérée. Aussi présente-t-elle presque toujours de la raréfaction de ses éléments, qui aboutit assez souvent dans la partie profonde de la lèvre inférieure du récessus pinéal à une lacune de désintégration plus ou moins accentuée.

Plus petits que dans le corps, les *calculs* occupent surtout la lèvre supérieure du récessus pinéal occupée par la commissure de l'habénula.

Les *kystes*, absents, uniques, ou nombreux et petits, ont une relative autonomie par rapport aux kystes du corps.

On trouve dans la base les quatre variétés du corps.

Le *pigment* est beaucoup plus rare que dans le corps.

Il paraît en être de même des *lipoïdes*.

Les *fibres musculaires* manquent chez l'homme comme dans le corps.

II. — STRUCTURE

Commençant par l'analyse de la structure du corps pinéal beaucoup plus complexe que celle de sa base, je ne ferai que rappeler, à propos de la base, les éléments communs aux deux formations.

I. — Corps pinéal.

J'étudierai séparément les *cellules*, les *fibres*, et les produits différenciés : *pigments* et *lipoïdes*.

Huit types de *cellules* sont à étudier : les *cellules pinéales*, les *cellules névrogliques*, les *cellules épendymaires*, les *cellules conjonctives*, les *mastzellen*, les *cellules de déblai*, les *cellules nerveuses* et les *cellules indéterminées*.

Cinq types de fibres sont à étudier : les *fibres névrogliques*, les *fibres conjonctives*, les *fibres nerveuses* avec ou sans myéline, et les *fibres indéterminées*.

1. — *Cellules pinéales.*

Ces cellules, qui constituent l'élément caractéristique du parenchyme, sont nettement limitées, bien qu'elles soient dépourvues de membrane d'enveloppe.

Leur *forme* diffère selon qu'elles sont à la périphérie ou au centre des lobules. Cylindriques dans le premier cas, elles sont dans le second polyédriques par pression réciproque.

Leur *protoplasma*, plus ou moins homogène, peut contenir des granulations, des vacuoles ou du pigment.

Le *noyau*, très volumineux, est presque toujours unique et périphérique. En particulier dans les endroits où les cellules sont orientées relativement aux vaisseaux, les noyaux sont très éloignés du pôle vasculaire de la cellule, de telle sorte qu'à un faible grossissement on est frappé par une disposition *en collerette* tenant à l'aspect d'un anneau uniforme compris entre le vaisseau et le collier périphérique formé par les noyaux.

Les noyaux sont arrondis, parfois en fer à cheval, plus rarement irréguliers.

Par la méthode de Weigert on peut, avec Dimitrova, distinguer 4 catégories de noyaux :

1° Des noyaux *clairs à fines granulations chromatiques* ; de beaucoup les plus nombreux.

2° Des noyaux *clairs à granulations plus grosses*, qui les font paraître plus foncés que les premiers.

Dans ces deux catégories on observe un nucléole, plus rarement deux.

3° Des noyaux *foncés*, sans nucléole, à suc nucléaire fortement coloré et dans lesquels on aperçoit nettement quelques grosses *granulations* chromatiques.

4° Des noyaux *foncés*, sans nucléole, les plus petits de tous, complètement bleus, et pour ainsi dire *homogènes*. Ils ont une forme variable, souvent très irrégulière.

« Ils correspondent peut-être à un état ultime de différenciation névroglique, parce qu'on les rencontre surtout dans les régions, où les fibres névrogliques sont très abondantes, par exemple dans les nodules névrogliques de la glande de l'homme (Dimitrova).

Les noyaux clairs et surtout les noyaux clairs à fines granulations possèdent souvent des *enclaves*, de forme irrégulière, boules ou gouttelettes, que l'on rencontre presque exclusivement chez l'adulte.

« Il y a des régions, dit Dimitrova, où on en découvre dans tous les noyaux, tandis qu'ailleurs elles sont très rares. Leur abondance varie selon les régions et d'une glande à l'autre.

Leur nombre, leur volume et leur forme sont très variables. Certains noyaux n'en renferment qu'une, d'autres en contiennent deux ou trois. Leur volume est tantôt très petit et dans ce cas elles ne peuvent être aperçues qu'avec l'objectif à immersion, tantôt plus considérable ; alors elles arrivent à occuper les deux tiers du noyau.

Leur forme est ou franchement arrondie ou oblongue avec une légère dépression sur le côté, quelquefois presque triangulaire, losangique ou très allongée et étroite.

Elles paraissent homogènes, se teintent en gris par la méthode de Weigert, en rose par la safranine et en rouge-brun par la méthode de Van Gieson ».

2) *Cellules névrogliques.* — Ces cellules doivent être distinguées des cellules pinéales avec lesquelles Dimitrova les a confondues. En particulier le deuxième type de Dimitrova, de même que sans doute le quatrième, paraissent bien ressortir à des cellules névrogliques.

Pour Krabbe, ces cellules diffèrent des cellules pinéales par :

1° leur protoplasma, qui suit un peu les fibres névrogliques ;

2° leurs noyaux, qui sont plus riches en chromatine et en chromatine plus distincte ;

3° l'absence d'enclaves.

De forme variable, triangulaire ou fusiforme, les cellules névrogliques, souvent très pauvres en protoplasma, émettent des fibres dans plusieurs directions, en général au niveau de leurs angles. Ces fibres se divisent bientôt en fibrilles.

Les noyaux, oblongs dans les cellules fusiformes, triangulaires ou plus ou moins arrondis dans les cellules triangulaires ou étoilées, sont tantôt clairs à grosses granulations et tantôt foncés, formés de grosses granulations mal délimitées. Il paraît s'agir de pyknose.

3) *Cellules épendymaires.* — Ces cellules, constantes pour Marburg dans l'intérieur du corps pinéal, résultent d'une immigration du revêtement épendymaire, du recessus pinéal en particulier, plus tardif que celui qui constitue la majeure partie de la névroglie. Ces cellules, reconnaissables aux caractères cytologiques des cellules épendymaires de revêtement, ont un corps très grêle d'où part un prolongement interne légèrement élargi à sa terminaison et un externe mince et long, comme Dimitrova l'a mis en évidence par la méthode de Golgi.

4) *Cellules conjonctives.* — Ces cellules, qu'on voit nettement dans les travées interlobulaires, ont leurs caractères habituels : protoplasma plus ou moins allongé et noyau ovale riche en chromatine. Dans les cellules jeunes le corps cellulaire plutôt ovale a un protoplasme homogène et un noyau fortement chromatique.

Dans les cellules plus différenciées, on voit souvent apparaître des fibres collagènes visibles au Van Gieson, en même temps que le noyau devient plus clair.

5) *Mastzellen.* — Ces cellules ont les caractères habituels des mastzellen d'*Ehrlich* : protoplasma relativement abondant à petites granulations égales fortement basophiles, prenant une coloration métachromatique par le bleu polychrome de Unna et noyau petit et parfois excentrique à granules de chromatine disposés le long de la membrane nucléaire.

Elles sont fréquentes autour des vaisseaux dans les travées interlobulaires.

6) *Cellules de déblai.* — Ces cellules, ainsi nommées par Krabbe, qui en distingue trois variétés parmi lesquelles il range les mastzellen que j'ai cru devoir en distraire, sont caractérisées par des granulations assez volumineuses, dont les réactions attirent immédiatement l'attention.

Elles paraissent constituer trois groupes, selon les réactions de leurs granulations.

J'ai, en effet, observé :

1° Des cellules de déblai à granulations *éosinophiles* volumineuses, réunies ou non en petit amas. Ovales ou quadrangulaires, elles sont extrêmement riches en grosses granulations acidophiles.

Elles répondent aux *cellules paravasculaires* de Galasescu et Urechia (1), qui les ont rapprochées des cellules éosinophiles des parathyroïdes, dont elles diffèrent, à mon avis, par leurs granulations plus grosses et plus distinctes.

2° Des cellules de déblai à granulations *faiblement basiques.* Le noyau est grand, les granulations de taille variable, mais plutôt grosses. A la thionine ou au bleu de toluidine elles sont bleuâtres, dit Krabbe, mais

(1) Galacescu et Urechia. Les cellules acidophiles de la glande pinéale. *Soc. de biol.*, 1910, I, p. 623.

jamais métachromatiques. A l'*éosine bleu de toluidine* elles sont lilas en beaucoup de nuances.

3° Enfin des cellules de déblai à granulations *lipoïdiques*. Ces granulations, parfois petites, *rondes* et régulières, sont ordinairement grandes, irrégulières et anguleuses. *Jaunes dans les coupes non colorées* elles sont *verdâtres* par le bleu de toluidine, brunes, mais jamais tout à fait noires par l'acide osmique et faiblement *rouges* par le *Sudan III*.

7) *Cellules nerveuses*. — Leur présence est douteuse. J'en ai vu une dans un cas (n° 644 : Paralysie juvénile avec infantilisme). Elle avait le noyau *clair* à *nucléole* unique et central, un protoplasma *semé* de granulations anguleuses colorées par le Nissl et du pigment localisé dans un de ses angles.

Mais cette seule constatation ne permet pas d'admettre la présence de cellules nerveuses à l'état normal dans le corps pinéal. D'autant plus qu'il s'agissait dans ce cas particulier d'un hérédo-syphilitique et qu'on sait la fréquence des *hétérotopies* nerveuses chez ces sujets.

8) *Cellules indéterminées*. — Sont à ranger dans ce groupe non les cellules pinéales, qui ont une physionomie propre, si leur nature névroglique ou non est encore discutée, mais les éléments cellulaires qui à l'analyse histologique ne présentent pas toujours des caractères suffisants pour être rangés dans les différents types, que je viens de décrire. C'est donc un groupe d'attente, que je distingue pour montrer que l'histologie de la pinéale est loin d'être complètement éclaircie.

9) *Fibres névrogliques*. — Ces fibres sont constantes et jouent un rôle capital dans la structure de la pinéale. Comme on le voit par les méthodes d'Heidenhain, de Weigert, d'Anglade, de Lhermitte, elles s'entrecroisent et se groupent en faisceaux ou plaques d'importance variable. Tantôt on saisit leur continuité avec les prolongements des cellules névrogliques, tantôt on les voit accolées aux cellules pinéales qu'elles enferment dans leur treillis, tantôt enfin elles paraissent libres de toutes connexions cellulaires, quoiqu'il ne soit pas possible de l'affirmer à cause de la difficulté du repérage de ces fibres, même sur coupes sériées. En tout cas elles existent dans les lobules et dans les travées.

10) *Fibres conjonctives*. — Ces fibres, électivement mises en évidence par la méthode de Van Gieson, qui les montre rouge vif sur fond verdâtre, quand on mordance à l'alun de fer, sont constantes dans la capsule et les *tuniques* vasculaires. Elles n'apparaissent, au contraire, dans les travées interlobulaires qu'en cas de sclérose. J'y reviendrai à l'anatomie pathologique.

Je n'ai pas fait de paragraphe pour les *fibres élastiques*, qui manquent dans la pinéale, excepté dans les vaisseaux, naturellement.

11) *Fibres nerveuses.* — Il faut distinguer les fibres avec ou sans myéline.

Les premières auraient été vues par Marburg.

Les secondes paraissent avoir été vues par Cajal sur des préparations à l'argent. Mais l'*interprétation* des coupes doit être particulièrement prudente en raison de la richesse du corps pinéal en fibres névrogliques.

12) *Fibres indéterminées.* — Ces fibres répondent à ces éléments interstitiels, qui, sans élection nette par les méthodes de Van Gieson, d'Anglade, ou de Lhermitte, ne peuvent être sûrement classées parmi les fibres conjonctives ou névrogliques. Leur nombre n'est d'ailleurs important que dans des cas de sclérose pathologique.

13) *Pigments.* — Ces pigments, encore mal connus au point de vue histochimique, sont constants. Les uns sont dans les cellules pinéales, les autres dans les travées interlobulaires. Ils sont formés en majeure partie de *lipochrome.*

14) *Lipoïdes.* — Les lipoïdes paraissent constants. J'en ai poursuivi l'étude par les méthodes de Ciaccio, de Schmidt-Dietrich et par une technique personnelle. Il faut d'ailleurs se méfier comme cause d'erreur de l'*autolyse* cadavérique, qui entraîne des dégénérations lipoïdiques du protoplasma.

II. — Base pinéale

Comme le corps la base compte des cellules *névrogliques* et *nerveuses* et des cellules *indéterminées*, des fibres *névrogliques*, *nerveuses* et *indéterminées.*

Elle manque de cellules pinéales, de cellules de déblai, de cellules conjonctives, de mastzellen, et de fibres conjonctives, de pigment et de lipoïdes.

Elle est, au contraire, très riche en cellules *épendymaires*, qu'on remarque surtout au niveau du récessus pinéal.

En somme, la base n'est qu'une partie du névraxe, dont elle a la structure.

Il en est de même du pédicule pinéal. C'est pourquoi je n'insiste pas ici sur sa conformation intérieure et sa structure.

IV

ANALYSE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Cette analyse est ici le résumé de mes recherches personnelles. Elle est basée sur l'examen de 76 pinéales (1), que j'ai recueillies à l'autopsie de sujets étudiés cliniquement par moi-même ou mes élèves.

I. — CONFORMATION EXTÉRIEURE

J'envisage à part pinéale et pédicule.

1. — Pinéale

La *forme en amande* devient *mûriforme* par rétractions scléreuses de la surface, en *brioche* par hypertrophie de la lèvre, surtout de la lèvre supérieure du récessus, en *pénis de chien* par grands kystes longitudinaux dont les parois s'accolent, enfin en *grain de mil* par atrophie kystique très marquée.

Le *volume* est énorme dans les tumeurs, nettement augmenté dans beaucoup de scléroses calculeuses et kystiques, normal, diminué ou extrêmement diminué comme dans certaines démences séniles.

L'hypertrophie ou l'atrophie sont en général globales. Toutes les dimensions sont alors modifiées dans le même sens et l'on a, par exemple, exprimées en millimètres :

7 × 4 × 3 dans la normale ;
10 × 6 × 4 dans l'hypertrophie ;
3 × 3 × 2 dans l'atrophie.

La *surface*, normalement lisse, est grenue ou ravinée selon le degré de rétraction et le nombre des travées scléreuses.

La *direction* est indiquée par un axe passant par le fond du récessus pinéal et le sommet de la glande. Sur encéphale formolé immédiatement après la mort cet axe est oblique en arrière et en haut. Il peut être horizontal et même oblique en arrière et en bas (fig. 1).

Le *corps* a une individualité non seulement en morphologie normale, mais en pathologie. Ses lésions, qui rentrent dans les lois de la pathologie glandulaire, sont tout à fait distinctes de celles de la base, qui participe à la structure habituelle du névraxe.

(1) M. Laignel-Lavastine. Anatomie pathologique de la glande pinéale *Encéphale*, 1921, nos 5, 6 et 7, 40 pages in-4 avec 6 planches hors texte. Delarue, Paris.

L'intérêt du *sommet* est dans ces connexions méningées et choroïdiennes. Les *symphyses méningo-* ou *choroïdo-pinéales* sont extrêmement fréquentes surtout dans les méningites chroniques, comme la paralysie générale, où on les note presque constamment.

La silhouette de la *base* dépend du degré d'ouverture du récessus pinéal et du volume respectif de ses lèvres supérieure ou dorsale et

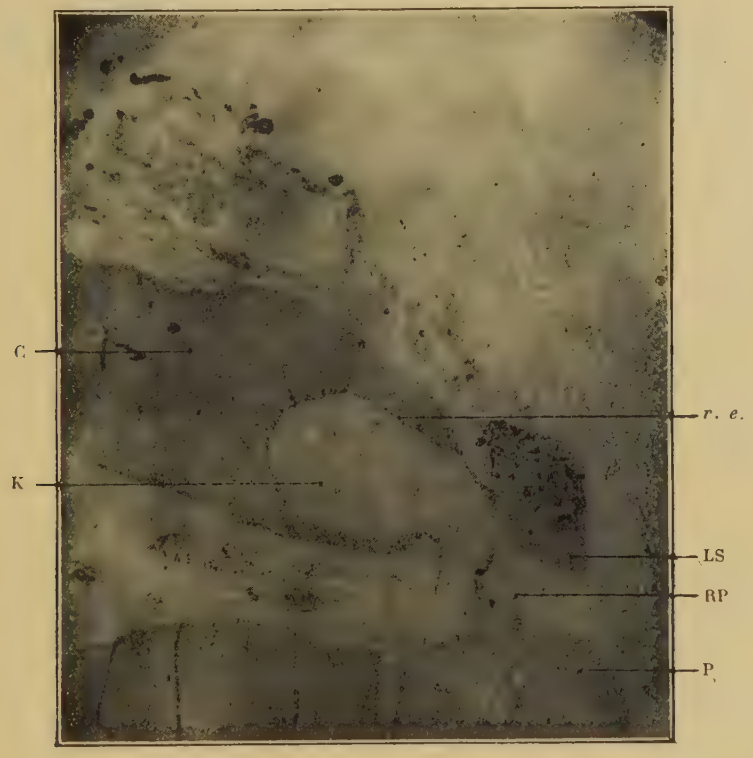


Fig. 4. — Grand kyste solitaire de la base pinéale. n° 712. Démence sénile. Zeiss, oc. variable. On voit un grand kyste (K), à revêtement épithélial (*r. é.*), séparant presque complètement le pédicule (P) du corps (C). On remarque la lèvre supérieure (L. S.) du récessus pinéal (R. P.) pédiculée et calculeuse.

inférieure ou ventrale. La première est très souvent hypertrophiée et calculeuse, la seconde plus ou moins effacée et à trame névroglique très raréfiée.

II. — Pédicule

On ne peut l'étudier que sur pièces formolées immédiatement après la mort. En effet, sa cadavérisation rapide entraîne sa déchirure lors de la recherche de la pinéale à l'autopsie. C'est pourquoi certains auteurs,

comme Anglade et Ducos, ont pu considérer le pédicule bien visible comme une disposition « vraiment exceptionnelle ». Les vieux anatomistes, comme Bauhin, ignoraient même son existence.

Ses *dimensions* varient surtout en longueur et en épaisseur, qui paraissent inversement proportionnelles. Le pédicule court et gros s'oppose au pédicule long et mince.

Son *axe* dessine une courbe à légère concavité postérieure.

Son *bord antérieur*, convexe, est parallèle à l'axe.

Son *bord postérieur* est, en général, sillonné de plis transversaux.

En général, l'axe du pédicule est perpendiculaire à la direction de l'aqueduc de Sylvius.

De plus, l'*angle pédiculo-pinéal*, en général plus grand que l'angle droit, varie dans de notables limites.

Enfin, la *courbe* de l'axe pédiculaire est loin d'être toujours pareille.

On voit donc que l'analyse des *flexions* du pédicule et des *versions* de la pinéale sur le pédicule et du pédicule sur l'aqueduc de Sylvius permet de décrire des *rétro-versions pédiculo-pinéales*, des *anté-versions* et des *rétro-versions sylvio-pédiculaires* et des *flexions pédiculaires*. On conçoit facilement qu'indépendamment des versions, l'inclinaison de la pinéale en arrière sera proportionnelle à la flexion pédiculaire. C'est ainsi que certaines pinéales sont complètement couchées sur les tubercules quadrijumeaux (fig. 4).

II. — CONFORMATION INTÉRIEURE ET STRUCTURE

Comme dans l'esquisse anatomique je néglige le pédicule pinéal.

La conformation intérieure de la pinéale a été encore moins étudiée que la structure.

A. — *CONFORMATION INTÉRIEURE*

Je crois être le premier à faire une description systématique de cette conformation au point de vue anatomo-pathologique. Je distingue le *corps* et la *base* pinéales.

I. — Corps pinéal

Je suivrai dans cette analyse élémentaire anatomo-pathologique le même ordre que dans l'esquisse anatomique.

1. — *Enveloppe.*

Les *méninges*, normales chez les jeunes non atteints de méningite, sont souvent épaissies chez les vieillards, toujours enflammées dans les

méningites aiguës ou chroniques et hypertrophiées, symphysées et scléreuses chez beaucoup de paralytiques généraux.

Les *plexus choroïdes* sont, en général, moins touchés que les méninges. Quand ils sont scléreux, les méninges le sont aussi.

Leur calculose est indépendante des réactions méningées. Elle ne paraît pas proportionnelle à la calculose pinéale.

L'*épendyme*, visible dans la partie postérieure du corps pinéal, n'a pas l'importance pathologique de l'épendyme de la base.

La variété de ses cellules pigmentées n'a pas de valeur pathologique appréciable.

La *capsule*, essentiellement conjonctive, est très souvent épaissie et scléreuse.

Son *hypertrophie* est généralisée ou localisée. Dans ce dernier cas elle prédomine au sommet. Elle coexiste généralement avec la sclérose méningée et participe à une *symphyse capsulo-méningée*. Sa belle couleur rouge vif tranche immédiatement sur l'ensemble verdâtre de la glande dans les préparations au Van Gieson mordancées à l'alun de fer.

2. — *Tissu interstitiel.*

Ce sont les lésions de ce tissu qui modifient le plus la conformation intérieure du corps pinéal.

1° Les ***vaisseaux*** suivent les lois ordinaires de la pathologie vasculaire.

L'*hypérémie* va parfois jusqu'à l'*hémorragie* (cas 738, P. G.). La congestion permet de découvrir une *polynucléose* sanguine caractéristique de *septico-pyohémie* (confusion mentale, n° 740).

L'*inflammation péri-vasculaire* est un des éléments capitaux de la *pinéalite interstitielle*.

Cette inflammation péri-vasculaire est très riche en *mastzellen* dans la *pinéalite interstitielle chronique*.

La *sclérose vasculaire* domine sur les artères. Elle coïncide souvent avec la sclérose interlobulaire. Elle peut s'associer à la *dégénérescence hyaline* des parois vasculaires, etc.

2° Le ***tissu conjonctif*** normalement existe dans la capsule et autour des grosses branches vasculaires. Son augmentation constitue la *sclérose capsulaire* et la *sclérose périvasculaire*. Une troisième variété de sclérose, la plus importante, est la sclérose *interlobulaire*. Elle consiste dans l'envahissement, en proportions variables, des travées névrogliques interlobulaires par des fibres conjonctives.

Cette sclérose interlobulaire est donc en général *mixte* : glio-conjonctive. Elle est quelquefois purement névroglique. Elle ne m'a paru jamais purement conjonctive.

Elle dessine tantôt des anneaux, tantôt des presqu'îles et des golfes à

la manière d'un jeu de patience. Il y a donc un *type annulaire* (fig. 5) et un *type en jeu de patience* (fig. 6).

L'*inflammation* du tissu conjonctif est beaucoup plus rare que sa sclérose.

Elle est un élément nécessaire des *pinéalites interstitielles subaiguës*, telles que j'en ai vu dans la paralysie générale et l'urémie.

L'inflammation du tissu conjonctif dans la *pinéalite interstitielle*

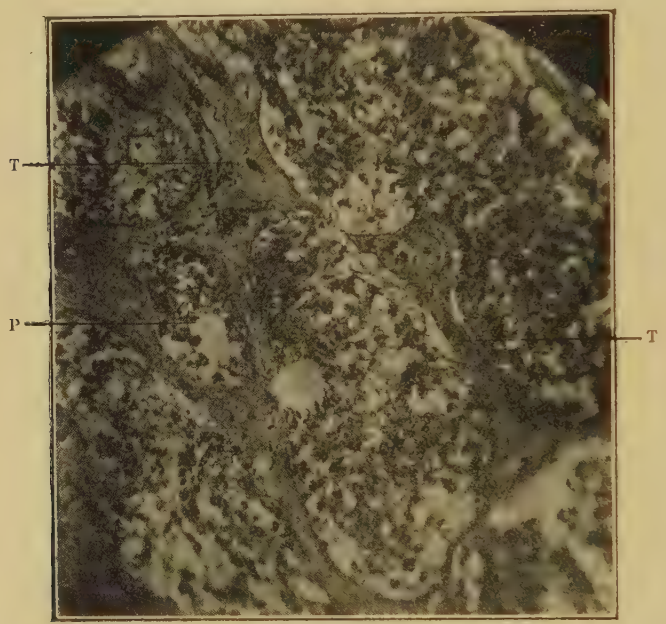


Fig. 5. — Sclérose interlobulaire annulaire à prédominance conjonctive, n° 751. Aphasie de Broca par ramollissement cérébral d'origine artériel. Zeiss, 8 mm. On voit les travées (T) morceler le parenchyme (P) par anneaux.

subaiguë des paralytiques généraux se caractérise par l'abondance des mastzellen dans les travées interlobulaires, les régions sous-capsulaires et surtout les espaces périvasculaires.

L'inflammation du tissu conjonctif dans la *pinéalite interstitielle subaiguë des urémiques* se caractérise par une infiltration leucocytaire et de mastzellen avec mobilisation des cellules fixes des espaces périvasculaires (n° 748, Urémie avec azotémie par néphrite d'origine tuberculeuse).

L'inflammation *aiguë* est *polynucléaire*. Elle peut aboutir à la *suppuration*.

3° La ***névroglie***, qui, normalement, dessine chez l'enfant un *reticulum*, chez l'adulte des *travées interlobulaires*, et chez des individus en géné-

ral âgés une grande *plaque ovale*, présente selon les cas des variations de ces trois types normaux. Comme le montre parfaitement la méthode d'Anglade, la *sclérose* névroglique est d'une telle fréquence dans la pinéale des psychopathes et des individus âgés de plus de 20 ans qu'elle constitue la règle.

Tantôt c'est une *sclérose névroglique réticulaire diffuse*, qui embrasse comme dans un filet à fines mailles tout le parenchyme pinéal. Ce réticu-

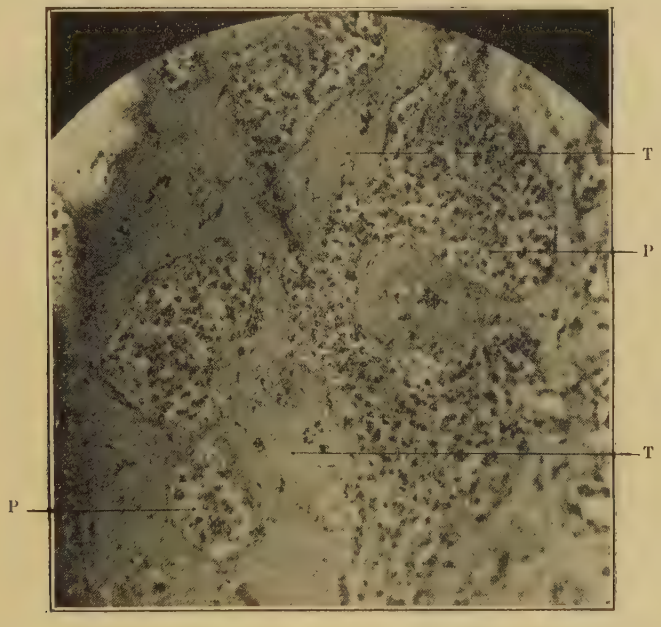


Fig. 6. — Sclérose interlobulaire en jeu de patience à prédominance conjonctive, nº 729. Démence sénile. Zeiss. 8 mm. On voit les travées scléreuses (T), extrêmement épaisses, morceler le parenchyme (P) à la manière d'un jeu de patience.

lum dessine les lobules et la plupart des cellules pinéales sont entourées de fibres névrogliques.

Tantôt c'est une sclérose névroglique nettement *trabéculaire*. Ces travées, plus ou moins larges et rapprochées, sont avant tout *interlobulaires*; mais on les voit souvent fragmenter les lobules, entourer les kystes ou les calculs et devenir ainsi *intralobulaires*, *périkystiques* et *péricalculeuses*.

Cette sclérose névroglique, contrairement à la sclérose conjonctive, n'est pas orientée par rapport aux vaisseaux. *La sclérose névroglique paravasculaire s'oppose donc à la sclérose conjonctive périvasculaire.*

Mais je rappelle que la *sclérose périlobulaire* est en général *mixte* et

que dans sa variété *annulaire*, la plus fréquente, on voit les gros écheveaux de fibres névrogliques plus ou moins mélangés de fibres collagènes. C'est donc une sclérose *glio-conjonctive*.

Tantôt enfin la *plaque névroglique centrale* prend un tel développement qu'elle occupe les deux tiers ou les trois quarts de la pinéale. De sa surface irradient des travées névrogliques, qui coupent la corticalité glandulaire des lobules. Et souvent le centre de la plaque subit un processus de désintégration, qui aboutit à un kyste. Il y a donc dans la pinéale une *sclérose névroglique kystogène*, dont le mécanisme rappelle tout à fait celui de certaines *glioses syringomyéliques*.

III. — ***Parenchyme***. — D'aspect diffus chez le jeune enfant, lobulaire chez l'adolescent et l'adulte, le parenchyme est constitué par des cellules et des fibres spéciales, dont les affinités tinctoriales sont caractéristiques.

L'aspect diffus, à petites cellules, constitue un *type embryonnaire*.

L'aspect très fortement lobulé, avec raréfaction protoplasmique des lobules, qui ressemblent plus ou moins à des dentelles, constitue le *type sénile*.

Entre les deux se rangent une série de types variés à lobulation plus ou moins marquée, à cellules pinéales plus ou moins riches en protoplasma, plus ou moins chromatophiles, plus ou moins granuleuses, plus ou moins pigmentées, pourvues de noyaux plus ou moins volumineux ou clairs et possédant ou non des enclaves.

Le type à grosses cellules pleines, chromatophiles, granuleuses, sans vacuoles, avec noyaux munis souvent d'enclaves, paraît répondre à une certaine activité glandulaire. On peut l'appeler type d'*hyperépiphysie*. Je l'ai vu très souvent chez les intoxiqués : alcooliques subaigus, urémiques, etc.

Le type à cellules rares, à protoplasma rétracté, peu chromatophile, avec vacuoles et noyaux sans enclaves, paraît répondre à une activité glandulaire restreinte. On peut l'appeler type d'*hypoépiphysie*. Sa fréquence est très grande. Il fait partie de l'involution normale de la glande, avec les calculs et les kystes. Il est de règle chez les vieillards.

IV. — ***Calculs***. — A peine pathologiques, car ils font partie de l'involution de la glande, les calculs de la pinéale sont encore plus fréquents que ceux des plexus choroïdes.

Ils ont la même structure, la même constitution chimique et la même origine.

Exceptionnels chez le jeune enfant, déjà fréquents vers 18 ans, presque constants chez l'adulte, ils nécessitent la décalcification systématique des pinéales des sujets âgés de plus de 25 ou 30 ans.

Mais leur nombre et leur volume sont loin d'être proportionnels à l'âge.

La *calculose* présente des types variables selon le nombre, le volume et la forme des calculs.

Dans la calculose *discrète*, les calculs sont rares, très petits, souvent réduits à une simple poussière chromatique fortement hématoxylinophile.

Dans la calculose *moyenne*, les calculs, d'inégal volume, allant de la poussière chromatique aux calculs mûriformes solitaires ou en petits groupes, forment deux variétés, de calculose moyenne *uniformément* disséminée, ou de calculose moyenne par bouquets *inégalement* répartis, selon que tout le corps pinéal est régulièrement calculeux, ou selon que des régions calculeuses alternent avec des espaces plus ou moins étendus complètement privés de calculs.

Dans la calculose *intense* enfin, les calculs, en majorité volumineux et mûriformes, ont souvent détruit par leur confluence une grande partie de la glande surtout la région centrale et parapexienne. Le tissu réagit à ces corps étrangers par une sclérose névroglique, qui dessine des couronnes péricalculeuses, qui apparaissent souvent périkystiques du fait de l'énucléation mécanique des calculs.

V. — ***Kystes***. — Comme les calculs, les kystes sont des manifestations de l'involution pinéale.

Ils paraissent encore plus précoces que les calculs, mais leur développement ne leur est pas parallèle.

C'est ainsi que l'aspect polykystique, qui est de règle chez les déments séniles, s'accompagne relativement peu de calculose, tandis que celle-ci l'emporte sur l'état polykystique chez les paralytiques généraux.

L'état polykystique ne répond d'ailleurs pas à un processus univoque. J'ai distingué plus haut quatre variétés de kystes.

1° La première variété comprend les *lacunes de désintégration névroglique*.

La perte de substance, de forme plus ou moins irrégulière, est caractérisée par l'absence de membrane et de limites précises. Sa paroi est constituée par un treillis névroglique, où les fibres l'emportent toujours de beaucoup sur les cellules et qui s'effrite dans la lacune à la manière des brindilles cassées d'un fagot de bois mort.

2° La deuxième variété comprend les *kystes à revêtement épithélial*. Ce sont là des kystes proprement dits, *souvent* à contenu colloïde. De forme régulière, ovale ou circulaire, ils sont munis d'une couche de cellules endothéliales, qui est rarement continue, mais dont la constatation sur une certaine surface de la paroi permet de reconnaître la variété du kyste.

3° La troisième variété comprend les *invaginations épendymaires*. Celles-ci peuvent se voir en n'importe quel point de la glande, car l'immigration de cellules épendymaires y est constante ; mais c'est au niveau de la base qu'on les trouve le plus souvent, formées aux dépens de la partie profonde du récessus pinéal.

Ces *invaginations épendymaires* se reconnaissent à la hauteur de leur épithélium de revêtement, qui a exactement les mêmes réactions tinctoriales que l'épendyme ordinaire.

4° Enfin la quatrième variété comprend les *trous par énucléation artificielle des calculs*. Ils sont à l'emporte-pièce, circulaires ou mûriformes, et entourés par un anneau plus ou moins large et dense de sclérose névroglique produite par réaction locale contre la compression des tissus par les calculs.

VI. — ***Formation neuro-ganglionnaire de Marburg.*** — Dans un cas de tabès amaurotique avec vitiligo et démence (n° 714) j'ai trouvé une formation ovalaire très riche en belles cellules névrogliques, qui me paraît répondre à la description de Marburg.

VII. — ***Formation névroglique de Dimitrova.*** — Cette formation est beaucoup plus fréquemment rencontrée que celle de Marburg. Je l'ai trouvée dans de nombreux cas, où elle contribue à l'hypertrophie de la lèvre supérieure du récessus pinéal.

Elle se caractérise par une inégalité de la surface supérieure de la glande.

Son stroma névroglique se raréfie de bonne heure et s'infiltre souvent de calculs.

Cette formation a des rapports intimes avec les plexus choroïdes et l'on voit parfois des houppes choroïdiennes, qui s'insèrent sur son bord supérieur.

VIII. — ***Eléments divers.*** — Je n'ai jamais trouvé de *fibres musculaires.*

Les *lipoïdes*, étudiés par la méthode de Ciaccio et celle qui a été décrite par Laignel-Lavastine et Jonesco (1) à la Société de biologie, sont constants dans les pinéales à l'autopsie.

Ils paraissent plus abondants dans l'*hyperépiphysie*, chez certains intoxiqués, par exemple les urémiques (n°s 691 et 748) et plus rares chez les déments séniles (n°s 712 et 713).

Le *pigment* comprend au moins trois variétés : l'une constante, le pigment protoplasmique ; deux inconstantes, le pigment capsulaire et le pigment hématogène.

Le *pigment protoplasmique* n'est souvent visible qu'à l'objectif à immersion.

Quand il est visible à un faible grossissement on peut parler de surcharge pigmentaire. Celle-ci paraît plutôt liée à l'activité glandulaire de la pinéale.

Le *pigment capsulaire* est lié aux cellules pigmentaires de la capsule,

(1) Laignel-Lavastine et Jonesco. *Soc. de biologie,* 23 déc. 1911, 11 mai 1912.

et en a l'inconstance et l'irrégularité. On ne peut donc pas accorder à ses variations de valeur pathologique.

Par contre le *pigment hématogène* est toujours pathologique ; il est intra ou extra-lobulaire, toujours extra-cellulaire et résulte de congestions antérieures, extravasations sanguines ou hémorragies.

Il donne, contrairement au pigment protoplasmique, la réaction ferrique bleu de Prusse par le ferrocyanure de potassium et l'acide chlorhydrique.

II. — Base pinéale.

L'anatomie pathologique de la base est beaucoup moins importante que celle du corps.

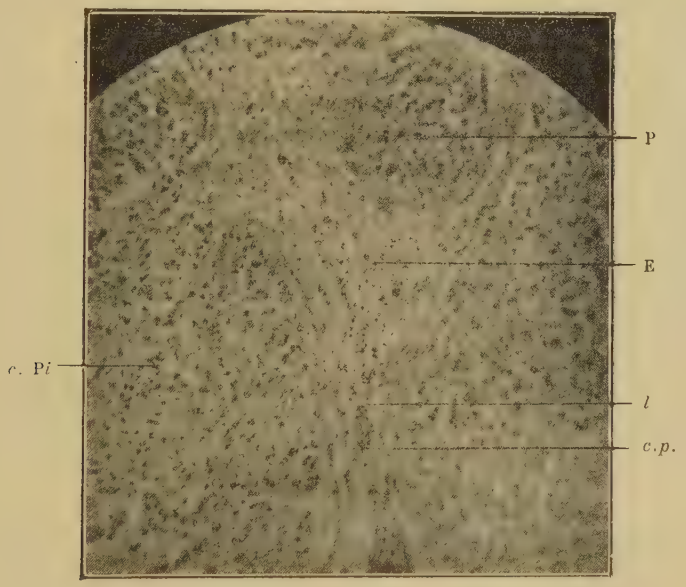


Fig. 7. — Pinéalite interstitielle, nº 748. Urémie avec azotémie. Zeiss. 8 mm. On voit un espace conjonctivo-vasculaire (E) rempli de cellules plasmatiques (*c. p.*) et de lymphocytes (*l.*) et qui contraste avec le parenchyme (P) rempli de cellules pinéales (*c.* P*i*).

En effet, la base, qui n'a pas d'individualité de tissu, n'a pas d'individualité pathologique. Les éléments, qui la constituent, réagissent pour leur propre compte selon les lois habituelles.

Je passerai donc très vite.

L'*épendyme*, chez les paralytiques généraux, a souvent des granulations, *granulations névrogliques sous-épendymaires* que la base pinéale partage avec le pédicule, l'aqueduc de Sylvius et d'une façon générale avec les cavités ventriculaires.

Le *tissu conjonctif*, réduit aux vaisseaux et aux méninges, est rarement scléreux.

La *névroglie*, qui est le tissu interstitiel essentiel de la base pinéale, se sclérose rarement, sauf autour des calculs de la lèvre supérieure du récessus pinéal, et de quelques kystes colloïdes ou d'origine épendymaire, et au contraire se raréfie presque toujours, au point de former une lacune de désintégration à la base de la lèvre inférieure du même recessus. Cette désintégration peut même se confondre avec des kystes volumineux, qui détruisent presque toute la base et ne réunissent le corps pinéal au pédicule que par deux minces feuillets épendymonévrogliques, comme on le voit en règle générale chez les *déments séniles* (fig. 7).

Abstraction faite de la névroglie, le *tissu propre* se réduit à quelques cellules et fibres nerveuses, dont je n'ai pu saisir de variations pathologiques importantes.

Sauf leur prédominance dans la lèvre supérieure du récessus pinéal, les *calculs* ont les caractères habituels.

De structure pareille à ceux du corps pinéal, les *kystes* tirent leur intérêt de leur situation. J'ai vu deux kystes par invagination du récessus pinéal (n° 739 : alcoolisme chronique et syphilis et 752 : alcoolisme chronique et granulie).

Très souvent existe un gros kyste unique, qui a détruit la lèvre inférieure du récessus pinéal et par conséquent presque toute connexion du corps pinéal avec le névraxe. Il en résulte une accélération du processus d'involution pathologique. Cette localisation kystique est remarquable en particulier dans la démence sénile.

Je n'ai pas pu encore étudier dans la base pinéale, *pigment*, *lipoïdes* et *fibres musculaires*.

B. — *STRUCTURE*

Cette structure a été plus étudiée par mes prédécesseurs que la conformation intérieure.

Aussi serai-je plus bref, n'indiquant que les variations pathologiques, que j'ai mises en évidence ou dont l'importance m'a paru trop grande pour être passée sous silence.

Tout l'intérêt de cette étude est dans le *corps pinéal* et je ne rappellerai ici que les variations pathologiques essentielles des *cellules pinéales*.

Ces variations dans les conditions ordinaires, indépendamment des tumeurs et des processus spécifiques, peuvent se ramener à trois types : *type embryonnaire*, *type d'hyperfonction*, *type sénile ou de sénescence*.

Dans le *type embryonnaire*, les cellules pinéales sont petites, arrondies, serrées les unes contre les autres.

Leur protoplasma, homogène, sans vacuoles ni pigment, est chromatophile, à prédominance basophile.

Leur noyau, relativement volumineux par rapport à la cellule, dont il

Fig. 8. — Processus nucléaire d'élaboration sécrétoire, nº 691. Urémie azotémique par syphilis rénale. Zeiss, oc. 8 obj. imm. 1/12. On voit en *a :* une cellule pinéale à protoplasma homogène avec pigment (P) et gros noyau rond à granulations relativement petites. En *b :* même noyau muni d'une petite enclave centrale. En *c :* noyau ovale, plus clair, avec deux enclaves périphériques. En *d :* une cellule pinéale, à protoplasma homogène avec pigment (P) et un noyau sur le point d'évacuer une grosse enclave. En *e :* noyau en fer à cheval, qui vient d'évacuer son enclave. En *f :* noyau moyen, quadrangulaire, à granulations serrées. En *g :* noyau énorme, en lyse partielle, avec raréfaction de ses grains de chromatine. En *h :* noyau, petit, chromophile, en pyknose.

occupe la moitié ou le tiers, est central, rond ou ovale, sans enclaves, très chromatique, tantôt uniformément foncé, tantôt contenant de gros grains de chromatine, tantôt une couronne de grains plus petits (n° 760 : broncho-pneumonie chez un enfant de cinq mois).

Dans le *type d'hyperfonction*, les cellules pinéales sont volumineuses et inégales, cylindriques ou polygonales, à bords souvent convexes et plus ou moins serrées contre les autres dans les lobules. Leur protoplasma, très abondant et chromatophile, est en général granuleux. Beaucoup des granulations ont une tendance acidophile plus ou moins marquée. Les vacuoles y sont rares, mais le pigment très fréquent.

Leurs noyaux, de taille, de forme et d'aspects très variés, méritent une analyse détaillée.

Voici quels étaient leurs divers aspects chez une urémique azotémique par syphilis rénale (n° 691).

Petit noyau rond périphérique très foncé et opaque sans détails de structure, dans une cellule ovale érythrophile.

Noyau moyen, quadrangulaire, périphérique, assez foncé, à grosses granulations serrées, dans une grosse cellule cylindrique de la marge d'un lobule.

Noyau, un peu plus gros, ovale, central, à granulations relativement petites et filaments de chromatine assez lâches, dans une cellule polyédrique à protoplasma neutrophile.

Noyau, plus gros, plus rond, plus clair, central, à fines granulations.

Même noyau, muni d'une enclave ronde amphophile. Même noyau, muni d'une plus grosse enclave à tendances acidophiles, sans aucun détail de structure.

Enfin même noyau, clair à fines granulations, mais réniforme ou en fer à cheval, et sans enclave (fig. 8).

Il semble bien qu'il s'agisse là d'un *processus nucléaire d'élaboration sécrétoire*, dont j'ai décrit les différents stades.

Enfin, dans le *type sénile ou de sénescence*, dont le n° 712, démentsénile de 86 ans, est un exemple, les cellules pinéales sont assez petites, anguleuses, étoilées, très écartées les unes des autres. Leur protoplasma, souvent très réduit ou même absent, plus ou moins vacuolisé, relativement peu pigmenté, se colore mal et se montre formé de granulations et de fibrilles érythrophiles peu distinctes. Leurs noyaux, relativement volumineux par rapport aux cellules très atrophiées, sont déformés, irréguliers, peu chromatiques, avec des grains de chromatine en général assez rares et peu volumineux. Les enclaves manquent ou en tout cas sont peu fréquentes.

V

RAPPORTS ANATOMO-CLINIQUES

Ces rapports ne se réduisent pas à la macrogénitosomie liée aux tumeurs pinéales.

Il faut voir de plus haut et plus largement. J'envisagerai d'abord les principaux types anatomo-pathologiques, en dehors des tumeurs, et leurs rapports anatomo-cliniques, et ensuite les tumeurs pinéales et leurs relations avec la macrogénitosomie.

I. — TYPES ANATOMO-PATHOLOGIQUES

Ces types résultent des groupements les plus fréquents des lésions élémentaires.

Chacun est exprimé par l'état du *pédicule*, de la *base* et du *corps* pinéal.

Le *pédicule* par le degré de sa flexion et de ses versions pédiculo-sylviennes et pédiculo-pinéales entraîne rarement l'antéversion, en règle générale la *rétroversion* quelquefois maxima de la pinéale jusqu'au contact des *nates*.

La *base*, par l'ouverture plus ou moins grande du recessus et surtout l'hypertrophie de sa lèvre supérieure, s'individualise dans la pinéale *en brioche*, où l'hypertrophie de la base peut s'opposer à l'atrophie du corps.

En général, c'est le *corps* qui commande à lui seul le type anatomo-pathologique.

Aussi vais-je désormais porter mon attention surtout sur le corps.

Le *volume*, les *kystes*, les *calculs*, la *sclérose*, les *méninges*, la *direction* permettent de distinguer les *types macroscopiques* suivants :

1° L'*atrophie* simple, scléreuse, ou kystique, ou calculeuse, ou scléro-kysto-calculeuse, avec ou sans symphyse scléro-méningée, avec ou sans rétroversion ;

2° L'*hypertrophie* simple, scléreuse, ou kystique, ou calculeuse, ou scléro-kysto-calculeuse, avec ou sans symphyse scléro-méningée, avec ou sans rétroversion.

L'*analyse histologique* permet de distinguer dans ces types macroscopiques :

1° Les *kystes* :

par lacunes de désintégration névroglique ;

à revêtement épithélial ;

par invagination épendymaire ;

par énucléation artificielle des calculs ;

2° Les *calculs*, en poussière ou mûriformes, disséminés ou en bouquets ;

3° La *sclérose*, soit *conjonctive* : capsulaire, périvasculaire, ou interlobulaire (annulaire ou en jeu de patience), soit *névroglique* : réticulaire, trabéculaire, inter ou intralobulaire, périkystique, péricalculeuse et en plaque ; soit enfin *mixte*, c'est-à-dire glio-conjonctive, alors surtout trabéculaire, annulaire, périlobulaire ;

4° La *symphyse méningée* : légère apexienne, avec ou sans sclérose, et intense, presque totale, avec sclérose hypertrophique des méninges.

Reste, pour compléter le diagnostic du type, à indiquer les autres *caractères réactionnels*, de l'*enveloppe*, des *vaisseaux*, du *tissu conjonctif*, de la *névroglie*, des *cellules pinéales* et des *cellules de déblai*.

C'est ainsi qu'on peut décrire :

1° Une *capsulite* aiguë ou subaiguë avec épendymite au cours des méningites aiguës (n° 551 : Méningite cérébro-spinale épidémique) ;

2° Une *congestion* pinéale, comme chez les paralytiques généraux, congestion pouvant aller jusqu'aux *hémorragies* (n°s 701 : psychose hallucinatoire chronique et 748 : Urémie avec azotémie par néphrite d'origine tuberculeuse).

3° La *pinéalite interstitielle*, inflammation de la glande caractérisée dans sa forme aiguë par la *polynucléose*, dans sa forme aiguë légère ou presque subaiguë par l'infiltration de *polyblastes* et de *cellules plasmatiques* avec quelques hématies dans les espaces interlobulaires périvasculaires (n° 748), dans sa forme subaiguë presque chronique par les *mastzellen*, et dans sa forme chronique (sclérose conjonctive) par les *fibres collagènes* ;

5° La *gliose pinéale*, réticulaire, trabéculaire ou en plaque, *souvent* dense, plus fibrillaire que cellulaire, dans les deux premières formes, mais au bout d'un certain temps kystogène dans la troisième forme. Cette *gliose en plaque kystogène*, si elle rappelle la gliose syringomyélique, ne coïncide pas forcément avec elle. Elle manquait chez le syringomyélique, que j'ai examiné (n° 707).

5° Les types *embryonnaire* ou *sénile*, d'*hyperépiphysie* ou d'*hypoépiphysie*, du parenchyme pinéal selon la disposition, le volume, la forme, la structure des cellules pinéales ;

6° Enfin le *type éosinophile des cellules de déblai*, distinct du type à mastzellen, et qui mérite d'être isolé à côté de celui-ci.

II. — RAPPORTS ANATOMO-CLINIQUES, EN DEHORS DES TUMEURS

Dans cette étude des rapports pinéaux anatomo-cliniques en dehors des tumeurs il s'agit de rechercher simplement si, dans les diverses affections présentées par les sujets, que j'ai examinés, la pinéale réagit plus fréquemment dans un sens ou dans un autre.

Fig. 9. — Sclérose névroglique en plaques. Plaque centrale de pinéale. Préparation d'Anglade avec sa méthode. Grossissement 25/1. On voit, sur l'aquarelle de Constantin qui a été reproduite ici en noir, les tourbillons névrogliques en bleu au centre du parenchyme en rose.

A. Chez les *enfants*, morts d'infections fébriles ou de bronchopneumonie (n° 760 : Broncho-pneumonie chez un enfant de 5 mois), la caractéristique pinéale est l'*hyperactivité nucléaire*.

B. Chez les *paralytiques généraux* les pinéales, en général coiffées d'un épais capuchon de méningite scléreuse, sont hypertrophiées. Cette

hypertrophie peut atteindre le volume d'une noisette, comme dans le n° 693 : Paralysie générale avec cécité.

Ces pinéales, dont le pédicule et parfois la base sont bossués de granulations épendymaires, sont grosses, bosselées, dures, scléreuses, calculeuses, kystiques, plus ou moins jaunâtres ou rougeâtres par dépôt de pigment ou hémorragies interstitielles. Elles présentent souvent de la congestion par vaso-dilatation paralytique et de la sclérose mixte annulaire très infiltrée de mastzellen. *Vaso-dilatation* et *pinéalite interstitielle à mastzellen*, telles sont deux des caractéristiques de la pinéale des paralytiques généraux.

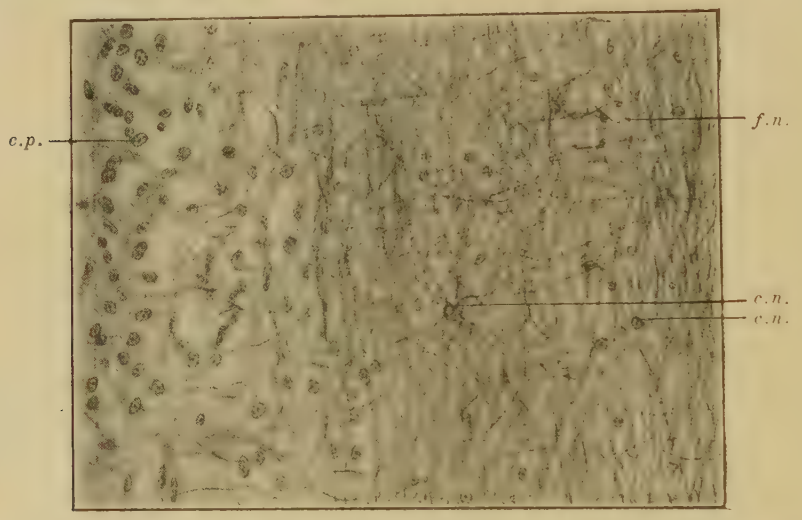


Fig. 10. — Sclérose névroglique en plaque. Bord de la plaque centrale de la pinéale représentée figure 9. Grossissement 28/1. On voit : A droite fibres et cellules névrogliques (*f. n.* et *c. n.*) représentées en bleu sur l'aquarelle de Constantin, qui a été reproduite ici en noir. A gauche : des cellules pinéales (*c. p.*) représentées en rose sur la même aquarelle.

C. Au contraire, chez deux *tabétiques*, malgré une sclérose conjonctive assez marquée, je n'ai pas vu de mastzellen.

L'aspect de la pinéale des paralytiques généraux ne tient donc pas seulement à la syphilis antérieure.

D. Dans les *lésions cérébrales en foyer* la variabilité des aspects de la pinéale, allant de l'atrophie simple (n° 743) d'une syphilitique à la sclérose hypertrophique interlobulaire, d'une aphasique artérioscléreuse (n° 751) en passant par l'aspect bosselé d'une glande en hyperactivité, sans sclérose, kystes, ni calculs, chez une pseudo-bulbaire de 51 ans (n° 731), s'explique par la variété même des affections de ces sujets.

E. Chez les *alcooliques* chroniques domine la sclérose névroglique en plaque centrale (fig. 10) et l'aspect si spécial des cellules pinéales, que

j'ai décrit comme type d'hyperépiphysie. Cette hyperépiphysie se caractérise encore par l'abondance et le volume des enclaves nucléaires. Elles étaient particulièrement remarquables chez une alcoolique chronique, albuminurique et glycosurique, qui, au milieu d'un syndrome anxieux et hallucinatoire avec idées de persécution, mourut de péritonite par perforation d'une *pyosalpynx* gauche (n° 662).

L'alcoolisme chronique me paraît donc se caractériser par l'*hyperépiphysie* avec *sclérose névroglique en plaque sans mastzellen*.

F. La pinéale des *déments séniles* est essentiellement *kystique* (n° 712).

Le dément sénile a toujours une pinéale kystique et presque toujours un très gros kyste occupe la base et la moitié inférieure du corps.

G. Chez deux *démentes précoces* paranoïdes il existait une sclérose annulaire marquée.

H. Chez trois *urémiques*, il existait des lésions chroniques différentes en rapport avec les affections antérieures, syphilis dans le cas n° 691, tuberculose dans le cas n° 748, et des lésions aiguës semblables caractérisées par une hyperépiphysie intense. En particulier le processus d'élaboration nucléaire, aboutissant aux enclaves que j'ai décrites dans le chapitre précédent, était absolument identique.

Je conclus donc que dans l'urémie la pinéale en *hyperépiphysie* réagit par l'*élaboration nucléaire d'enclaves* nombreuses et volumineuses.

III. — TUMEURS PINÉALES ET MACROGÉNITOSOMIE

Cet article n'étant pas un traité d'anatomie pathologique je n'ai pas à étudier les tumeurs pinéales en elles-mêmes, mais seulement dans leurs rapports avec les syndromes qu'elles déterminent.

Abstraction faite des tumeurs secondaires, la majorité des néoplasies pinéales sont des *tératomes* ou des *dégénérescences néoplasiques de malformations*.

Elles déterminent des syndromes, dont les uns paraissent bien dus à la nature même de la pinéale attaquée et dont les autres résultent simplement de compressions de voisinage ou peut-être de réactions glandulaires et humorales secondaires aux perturbations pinéales.

En raison du caractère très spécial du syndrome, que déterminent chez l'enfant les tumeurs pinéales, je commencerai par l'étude de ces tumeurs chez les garçons.

Chez les *garçons* les tumeurs pinéales entraînent en général un syndrome trophique, dont les éléments ont été bien mis en évidence dans les observations de Heubner (1), Œstreich et Salwyk (2), Franckl-Hoch-

(1) Heubner. *Deut. Med. Woch.*, 1898, p. 214.
(2) Œstreich et Salwyk. *Virchow Arch.*, 1899, t. CLVII, p. 475.

wart (1), Bailey et Jelliffe (2), Galzeit (3), Ogle (4), Raymond et Claude (5), qu'a étudié Pellizzi (6), d'après deux faits personnels et celui de Hudovernig (7) sous le nom de *macrogénitosomie précoce* et qu'a très bien résumé A. Sézary (8) dont voici la description.

Ce syndrome consiste dans :

1° l'accroissement rapide de la taille telle que celle-ci devient bientôt égale à celle d'un sujet plus âgé ;

2° le développement également rapide des organes génitaux externes ;

3° l'apparition précoce de poils aux régions génitales, aux aisselles et à la face.

Ce syndrome est complet ou dissocié.

Le malade de Franckl-Hochwart commença, à 3 ans, à grandir d'une façon anormale, de telle sorte qu'à 5 ans il paraissait bien plus âgé. Les signes de tumeur cérébrale apparurent à ce moment. Six semaines avant la mort, qui survint à 5 ans et demi, les dimensions du pénis s'accrurent notablement, l'organe présentait des érections nettes, mais les testicules avaient la grosseur d'une noisette. Le pubis se garnit de poils, comme chez un garçon de quinze ans. La taille était de 1 m. 23 (ce qui correspond à 9 ans).

Le petit garçon, observé par Heubner, Œstreich et Slawik, présenta à 3 ans des signes de tumeur cérébrale et se mit à grandir très rapidement. Il mesurait à 4 ans et demi 1 m. 08 (ce qui correspond à 8 ans). Son pénis avait une longueur de 9 centimètres et le pubis était garni de poils d'un centimètre. Les testicules avaient le volume d'un œuf de pigeon. Les mamelons étaient hypertrophiés (ce qui n'a été noté que dans ce cas) ; par la pression on en exprimait du colostrum.

Ce syndrome très spécial de macrogénitosomie a permis à Pellizzi, Hudovernig, John Lowett Morse (9), van der Heide (10), Brunner et Rorschah (11), Collin et Heuyer (12) d'incriminer cliniquement la pinéale.

Dans la *macrogénitosomie précoce* l'accroissement de la taille ne s'accompagne d'aucune déformation ; les proportions des divers segments du corps sont normales. La radiographie dénote, aussi bien au crâne qu'aux

(1) Franckl-Hochwart. *Deut. Zeit. f. Nerven.*, 1909, t. XXXVII, p. 455-465.

(2) Bailey et Jelliffe. — *Arch. intern. Med.*, 1911, t. VIII, p. 851-880.

(3) Gutzeit. *Thèse Königsberg*, 1896.

(4) Ozle. *Trans. path. So. of London*, 1899, t. L, p. 6.

(5) Raymond et Claude. *Académie de Méd.*, 1910, t. LXIII, p. 265.

(6) Pellizzi. *Riv. ital. di neuropat. psic e elettrot.*, 1910, t. III, p. 193 et 250.

(7) Hudovernig et Popovitz. *Nouv. Iconographie de la Salpêtrière*, 1903, p. 181 et 1906, p. 398

(8) A. Sézary. Les tissus de la glande pinéale. *Gaz. des Hôp.*, 1914, 20 et 27 juin, p. 1141 et 1205.

(9) John Lovett Morse. *New England ped. Soc.*, 2 nov. 1912, *in Boston med. and surg.*, janv. 1913.

(10) Van der Heide. Congr. de pédiatrie néerlandaise. Gröningen, 1913. *C. R. in Gaz. des Hôp.*, 1913, p. 1393.

(11) Brunner et Rorschah. *Corresp. Blatt. f. schweizer Aerzte*, 20 juin 1911, p. 642.

(12) Collin et Heuyer. *Soc. de Neurol.*, mai 1914, R. N.

membres, une évolution prématurée, quoique normale, de l'ossification. Les cartilages de conjugaison, comme l'ont signalé Hudovernig et Pellizzi, sont très réduits, étant donné l'âge des malades : leurs dimensions sont celles qu'on observe chez des sujets bien plus âgés. En somme il s'agit d'une ossification normale, mais accélérée et prématurée. Il en résulte que les sujets, s'ils pouvaient survivre, ne deviendraient pas des géants, mais auraient acquis, dès leur enfance, la taille qu'ils n'auraient dû atteindre qu'à l'âge adulte ; c'est pourquoi la dénomination de gigantisme précoce, appliquée par Hudovernig à son cas paraît impropre. Notons que la dentition ne participe pas à cette évolution précipitée ; les dents changent et croissent selon les règles habituelles.

L'accroissement rapide de la taille s'accompagne ordinairement de celui des organes génitaux externes. Ceux-ci prennent l'aspect d'organes adultes. La verge, à l'état de flaccidité, mesure chez ces enfants jusqu'à 10 centimètres. Par contre les testicules sont moins développés. Ogle les dit normaux. Ils étaient du volume d'une noisette chez le malade de Franckl-Hochwart, d'un œuf de pigeon chez celui de Heubner, Œstreich, et Slawyk. Pellizzi pense que leur développement n'est pas aussi accusé que celui du pénis, qu'il ne saurait être comparé à celui qu'ils atteignent à l'âge adulte, mais que cependant il est plus marqué que chez les sujets normaux du même âge.

L'existence de poils est notée dans tous les cas : tantôt au pubis, aux aisselles, à la face, tantôt seulement aux organes génitaux. Dans le cas de Gutzeit ils constituaient le seul élément du syndrome. Assez souvent la voix mue et devient grave.

Ce syndrome somatique peut être *incomplet*. En dehors de la pilosité précoce le malade d'Ogle ne présentait qu'un développement exagéré des organes génitaux externes ; celui de Raymond et Claude, qui, à 10 ans, mesurait 1 m. 38 (taille d'un garçon de 13 ans) avait une verge et des testicules normaux, mais des poils au pubis.

L'état *intellectuel* des sujets est variable, assez souvent normal, d'autres fois affaibli, très rarement plus développé, comme dans le cas de Franckl-Hochwart. Son malade âgé de 5 ans parle de l'immortalité de l'âme et de l'au delà, bien que son entourage ne le portât pas à de telles pensées.

Dans beaucoup d'observations on a noté une *adiposité* considérable ; le malade de Raymond et Claude pesait à 10 ans 35 kilos au lieu de 25 ; celui de Daly (1), âgé de 23 ans, gagna 37 kilos et demi pendant son séjour à l'hôpital ; une fillette de Marburg augmente de 700 grammes en un mois ; un grand nombre d'autres malades sont considérés comme étant dans un état florissant ou obèse. Cette adiposité, que Marburg attribue à une insuffisance pinéale, tiendrait pour d'autres auteurs à une compression de l'hypophyse. On pourrait aussi incriminer le thymus, la cortico-surrénale, les glandes interstitielles du testicule.

Mais, d'une part, ces hypothèses ne sont pas confirmées et, d'autre part,

(1) Daly. *Brain*, 1888, t. X, p. 234-236.

Sézary fait remarquer justement qu'on fait trop bon marché de l'appétit souvent énorme, que présentent ces jeunes malades, d'ailleurs confinés au lit ou voués à une inactivité presque complète.

La macrogénitosomie précoce est avant tout un *syndrome masculin*. On peut se demander cependant si les tumeurs pinéales des petites filles n'entraînent pas un syndrome analogue. Marburg a signalé l'*adiposité*, de Neumann (1) des *anomalies de la menstruation* chez une femme de 28 ans, et Schmidt (2) la cessation des règles chez une malade de 22 ans. La banalité de ces symptômes ne permet guère de les rapporter avec certitude à une tumeur pinéale.

L'*interprétation pathogénique* de la macrogénitosomie précoce d'origine pinéale est très délicate.

Ce syndrome ne s'observe naturellement que chez des sujets jeunes, âgés de moins de 22 ans. « On a tiré de ce fait, dit Sézary, la conclusion qu'il survenait à une époque où la glande pinéale n'a pas encore subi une évolution totale et on l'a considéré comme dû à un trouble de la sécrétion de cet organe, qui apparaîtrait dès lors comme une glande intervenant dans la nutrition et le métabolisme de l'organisme (*hypopinéalisme* ou *dyspinéalisme de Marburg*, *apinéalisme de C. Foa*). On connaît bien le fait analogue des rapports étroits qui unissent l'appareil génital aux glandes surrénales. Cette hypothèse n'est cependant point démontrée ; dans le cas de Gutzeit il existait de l'hyperplasie de l'épiphyse. De plus elle n'est pas confirmée par les essais opothérapiques de Berkeley portant, il est vrai, sur des sujets sains. Mais Jean Camus et G. Roussy (3) ont constaté au cours d'hypophysectomies expérimentales que des lésions graves de la base du cerveau chez le chien amènent une croissance rapide du corps et de l'atrophie des organes génitaux. Ce fait, que les auteurs n'ont pas observé au cours des opérations strictement limitées à l'hypophyse, semble bien prouver que des *lésions nerveuses* peuvent influencer l'accroissement du corps et celui des organes génitaux. La question n'est cependant pas tranchée, car on peut se demander si dans ces expériences, des altérations de la glande pinéale n'ont pas été produites ; elle mérite de nouvelles recherches ».

Chez l'adulte les tumeurs pinéales n'entraînent pas de macrogénitosomie précoce. Ce sont seulement les *signes de compression de voisinage* qui permettent de les diagnostiquer.

Dans le cas récent d'Alajouanine, Lagrange et Barruk (4) il existait des signes de compression de la partie haute de la calotte pédonculaire, de la couche optique, des voies cérébelleuses et des noyaux de la 8e paire. Le

(1) Neumann. *Thèse Kœnigsberg*, 1900.

(2) Schmidt. *Med. Zeit.*, 1837, t. VI, p. 33.

(3) Jean Camus et J. Roussy. Les syndromes hypophysaires. *Réun. neurol. annuelle*, juin 1922, *Rev. neurol.*, 1922.

(4) Ajouanine, Lagrange et Baruk. Tumeur de la glande pinéale diagnostiquée chez l'adulte (constatation radiographique). *Soc. méd. des Hôp.*, 15 oct. 1925, pp. 1309-1324.

mode d'évolution a été très net. Sur un fond d'hypertension intra-crânienne précoce se sont développés d'abord des phénomènes oculaires, caractérisés avant tout par la paralysie des mouvements verticaux, puis par la paralysie des mouvements de convergence et de l'abduction, en même temps que survenaient des accès de narcolepsie. Ultérieurement sont apparus des troubles auditifs, puis des douleurs à type thalamique, puis des troubles de la marche dus aux phénomènes cérébelleux et enfin l'atteinte de la 5e paire. Ce début par les phénomènes oculaires; le type qu'ils revêtent (paralysie des droits inférieurs et supérieurs associés à la paralysie de la convergence) se retrouve dans presque toutes les observations d'altérations des tubercules quadrijumeaux.

D'autre part la *radiographie* du crâne a montré à 5 centimètres environ en arrière de la selle turcique et un peu au-dessus une ombre fort dense de la grosseur d'une petite lentille et de forme légèrement ovalaire qui correspond indubitablement à une calcification de la glande pinéale.

Les *tumeurs calcifiées de la pinéale* concernent toujours des *tératomes*. Des constatations radiographiques analogues n'ont encore été faites que par Percival Bailey et Jelliffe, Heubner, Œstreich et Salwijk, et Van der Heide dans des cas de tumeurs pinéales chez l'enfant, où l'attention avait été attirée sur la pinéale par la macrogénitosomie précoce.

Quant à la simple calcification de la pinéale elle n'est pas rare, puisque Léri et Fayani (1) l'ont relevée 27 fois sur 103 radiographies du crâne.

III

PHYSIOLOGIE EXPÉRIMENTALE

L'expérimentation sur la pinéale date de E. de Cyon (2), qui, en 1903, l'électrisa directement, constata sa contraction avec changement de position et conclut que la pinéale jouait un rôle dans la régularisation du courant du liquide céphalo-rachidien et la pression intraventriculaire.

L'*extirpation* de la pinéale a donné des résultats intéressants, mais contradictoires, que je résume d'après l'étude récente de P. Lereboullet (3).

Foa, en 1912 et 1914, pratiqua l'extirpation de la pinéale chez des poussins de 3 à 5 semaines et vit, 3 mois plus tard, un développement

(1) André Léri et F. Fayani. Sur la calcification de la glande pinéale. *Soc. méd. des Hôp.*, 23 oct. 1925, p. 1329.

(2) E. de Cyon, Zur Physiologie der Zirbeldrüse Vorversuche, *Arch. für gesam. Physiol.*, Bonn, 1903, XCVIII, pp. 327-346, un tableau.

(3) P. Lereboullet. *Les syndromes hypophysaires et épiphysaires en clinique infantile*, Baillière, 1924, p. 88.

général rapide avec précocité de l'évolution sexuelle caractérisée par l'apparition du chant et la croissance de la crête. L'autopsie, faite 8 à 11 mois après l'extirpation, montra les testicules et la crête de ces animaux beaucoup plus développés que ceux des animaux témoins de même âge. L'augmentation testiculaire portait sur les tissus interstitiel et séminifère. Aucun trouble sexuel ne fut observé chez les femelles opérées. Foa a confirmé ses recherches par d'autres plus récentes sur des rats et des souris.

De même, Sarteschi, en 1915, par la destruction de la pinéale sur de petits chiens, lapins et chats, obtint une augmentation précoce du développement somatique général et sexuel avec adiposité, syndrome analogue à celui que déterminent souvent chez l'enfant les tumeurs pinéales.

De même, en 1916, Horrax, sur 80 pinéalectomies chez le cobaye et le rat, note chez les mâles un certain développement de l'appareil sexuel et une augmentation de la spermatogénèse, tandis que chez les femelles il n'observa rien de net.

Par contre, la pinéalectomie, faite par Boese et Exner chez de jeunes lapins et par Biell sur le chien adulte, fut sans effet. La thermocautérisation de la pinéale des têtards faite par Adler, en 1914, aboutit à des résultats très irréguliers. En 1915, Dandy n'obtint par pinéalectomie sur de jeunes chiens aucun trouble du développement sexuel. Bien mieux, Christea, en 1912, sur 30 jeunes coqs auxquels il enlève la pinéale, en voit 12 survivre, qui présentent un retard manifeste du développement des caractères sexuels et une atrophie marquée des testicules.

« Si l'on réfléchit à ce qu'a de forcément grossie, l'expérimentation sur la pinéale, qui lèse nécessairement le tissu sous-jacent, on doit conclure, écrit Lereboullet, qu'aucune preuve expérimentale décisive de l'action de la pinéale sur le développement sexuel n'a été donnée à l'heure actuelle ». Aucune preuve décisive, je veux bien. Néanmoins, je ne peux m'empêcher de faire remarquer que les résultats expérimentaux positifs, qui sont du même ordre que la puberté précoce observée si souvent dans les tumeurs pinéales de l'enfant, ont une tout autre valeur que les résultats expérimentaux négatifs, une expérience négative de physiologie n'ayant jamais rien prouvé.

On peut donc conclure, à mon avis, de cette première série d'expériences qu'*il existe un rapport entre la pinéalectomie et la précocité du développement sexuel.*

Biach et Hulles, en 1912, par un détour sont arrivés à une conclusion analogue d'un rapport *pinéalo-génital*. Ils ont castré une série de petits chats des deux sexes à l'âge de 3 ou 4 semaines et ont constaté 7 à 8 mois plus tard une altération atrophique de la pinéale et des cellules propres de la glande. De même, comparant le poids et la structure de la pinéale chez le taureau et le bœuf, ils notent chez le bœuf un poids moyen moindre de la pinéale, dont le parenchyme présente une certaine raréfaction. Aschner aurait noté aussi l'atrophie de la pinéale chez des cobayes, lapins, chiens et chats castrés. Ces faits concordants me parais-

sent de plus de valeur que les résultats contradictoires de Ruggeri et de Pellégrini, cités par Lereboullet, et je crois pouvoir avancer que cette atrophie pinéale, fréquente après la castration, paraît bien indiquer un *rapport génito-pinéal*, qui serait comme la réciproque du rapport pinéalo-génital enregistré tout à l'heure. Plus précisément il s'agit de *rapports testiculo-pinéaux* et *pinéalo-testiculaires*.

Les résultats obtenus par l'opothérapie pinéale me paraissent de bien moindre valeur.

Comme je l'ai dit dès 1908 (1) et répété (2), les principales causes d'erreur de l'opothérapie sont relatives à la différence existant entre l'action d'une glande et de son extrait, entre l'insuffisance glandulaire pathologique et l'ablation chirurgicale ou la destruction plus ou moins élective par la méthode cytotoxique. Après l'opothérapie comme après la sérothérapie, il faut toujours penser d'abord à la suggestion, à la coïncidence et aussi à une action générale et non élective de la médication. De plus, les connexions fonctionnelles sont si étroites que bien souvent il est impossible d'établir des rapports unilatéraux.

Krabbe est revenu récemment, à propos des extraits pinéaux, sur toutes ces causes d'erreur. Ainsi la pinéale est riche en nucléine et en névroglie. Ses extraits contiennent donc une quantité d'acide nucléinique parfaitement apte à activer la croissance des jeunes sujets en expérience. De même, pour éliminer le rôle de la névroglie, il faudrait agir comparativement sur d'autres animaux avec de la névroglie pure.

Ces réserves exposées, voici quelques faits :

« Del Priore, dit Lereboullet, aurait observé que l'accroissement somatique des lapins, soumis aux injections répétées d'*extrait d'épiphyse*, subit un ralentissement notable en rapport avec un accroissement moindre des os longs (ceci surtout chez le mâle). Pellizzi affirme avoir obtenu par *injection intraveineuse d'extrait de pinéale écrasée*, dilué en solution physiologique, un arrêt ou plutôt un retard de développement chez des lapins jeunes. Dixon et Halliburton obtiennent des résultats moins nets. Dana et Berkeley expérimentant chez des chatons, des lapins et des jeunes chiens, provoquent par l'injection prolongée de glande pinéale une stimulation du développement physique et psychique et une augmentation du poids du corps. Mac Cord et Allen amènent par l'administration de *poudre desséchée de pinéale* un retard complet des métamorphoses des larves de l'amblyostome. Toutes ces expériences sont certes intéressantes, mais, comme la plupart des essais semblables, elles prêtent à de fortes réserves. D'ailleurs, Sisson et Finney ont récemment publié les résultats entièrement négatifs d'expériences sur l'action de l'opothérapie pinéale dans la croissance de jeunes rats albinos. »

(1) Laignel-Lavastine. *Des troubles psychiques par perturbation des sécrétions internes*, Masson, 1908, p. 4.

(2) Laignel-Lavastine. Sécrét. int. et syst. nerv., *Revue de médecine*, 1914-1915, p. 612.

IV

PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE

La physiologie pathologique de la glande pinéale comprend l'étude des troubles fonctionnels résultant des perturbations de cet organe.

Ces troubles sont essentiellement de deux ordres. Les uns sont *directement* pinéaux, les autres sont *indirects*.

Ces troubles indirects eux-mêmes se divisent en deux groupes : les symptômes de *compression* des organes de voisinage et les symptômes résultant de *perturbations glandulaires secondaires* aux troubles pinéaux.

J'analyserai ces trois groupes successivement.

I. — ***Troubles directement pinéaux : la macrogénitosomie.*** — Après ce que j'ai dit plus haut des rapports pinéo-testiculaires et testiculo-pinéaux établis sur des observations anatomo-cliniques de tumeurs pinéales avec macrogénitosomie et d'expériences sur les animaux suivies de réactions testiculaires à des lésions pinéales, il me paraît nécessaire d'admettre qu'il existe des troubles directement pinéaux et que la macrogénitosomie des jeunes enfants mâles est un syndrome lié directement à des troubles de la pinéale.

II. — ***Troubles indirects par compression déterminée par les tumeurs pinéales.*** — En se reportant à ce que j'ai dit plus haut des rapports de la pinéale, on comprend qu'une tumeur pinéale puisse entraîner des symptômes par compression de l'aqueduc de Sylvius, des veines de Galien, des tubercules quadrijumeaux antérieurs et même postérieurs, des noyaux du moteur oculaire commun et, si elle est volumineuse, d'autres symptômes à distance en comprimant d'autres noyaux des nerfs crâniens, des voies sensitives et motrices, le système cérébelleux, voire même le bourrelet du corps calleux.

J'insisterai surtout sur les compressions les plus immédiates.

La *compression de l'aqueduc de Sylvius* empêche toute communication du liquide céphalo-rachidien entre le troisième et le quatrième ventricule. Comme le troisième ventricule reçoit lui-même par les trous de Monro le liquide des ventricules latéraux et qui ne peut s'écouler ailleurs, une tumeur pinéale amènera, comme le dit très justement Sézary, la rétention du liquide sécrété par les formations choroïdiennes dans le troisième ventricule et dans les deux ventricules latéraux : ceux-ci seront distendus et le tissu nerveux, en particulier les hémisphères, sera forte-

(1) *In* Landouzy et Bernard. *Anatomie médicale*, p. 605.

ment comprimé. Il est curieux, ajoute Sézary (1), de rapprocher ces faits de l'opinion émise avant Galien, reprise plus tard par Magendie, selon laquelle la pinéale, faisant office de portier comme le pylore pour l'estomac, réglerait en ouvrant ou fermant l'aqueduc la circulation de « l'esprit vital » selon les uns, du liquide céphalo-rachidien selon Magendie.

Les hypertrophies pinéales troublent aussi la circulation veineuse cérébrale en *comprimant les veines de Galien*. Ces veines, qui passent au-dessus de la pinéale, d'abord juxtaposées puis légèrement divergentes, ramènent vers le sinus droit le sang des noyaux centraux, des parois ventriculaires et d'une partie du centre ovale. Ces veines comprimées se dilatent en amont ; l'œdème, qui en résulte, augmente encore la quantité du liquide retenu dans les ventricules et détermine aussi des lésions nerveuses.

La *compression des tubercules quadrijumeaux* entraîne des troubles visuels et auditifs.

En effet, les tubercules quadrijumeaux antérieurs constituent un relai de la voie optique. Comme l'a bien résumé Sézary (1), les fibres visuelles, provenant des bandelettes optiques, se rendent après décussation partielle dans le pulvinar ou tubercule postérieur de la couche optique, dans le corps genouillé externe lui-même relié au tubercule quadrijumeau antérieur et enfin à ce dernier. Celles qui se rendent au pulvinar et au corps genouillé externe en repartent pour gagner sous la forme des radiations optiques les circonvolutions occipitales internes : ces noyaux peuvent être lésés dans les tumeurs pinéales volumineuses, mais leur symptomatologie (qui en cas de lésion unilatérale est l'hémianopsie bilatérale homonyme, en cas de lésion bilatérale est la cécité) n'est pas apparente, car les malades dans ces cas sont déjà aveugles par suite de la stase papillaire et de l'atrophie optique de règle dans les tumeurs de l'encéphale.

« Les fibres visuelles, qui se rendent aux tubercules quadrijumeaux antérieurs, interviennent dans la production du réflexe de la pupille à la lumière grâce à des fibres d'association, qui unissent ces noyaux à celui du moteur oculaire commun : leur lésion explique les troubles du réflexe lumineux des pupilles, lorsque ceux-ci ne sont pas dus à la cécité par stase pupillaire.

« Les tubercules quadrijumeaux postérieurs constituent un relai du faisceau acoustique provenant du nerf cochléaire (2) ; leur destruction par la tumeur produit des troubles de l'ouïe et si elle est bilatérale et totale, la surdité. »

Ce chapitre de physiologie pathologique est donc essentiellement déductif : il aurait pu être construit *a priori* en partant des prémisses des « rapports de la pinéale », comme on dit en anatomie.

(1) A. Sézary. *Gaz. des hôp.*, 20 juin 1914, p. 1142.
(2) *In* Landouzy et Bernard, *Anatomie médicale*, p. 669.

III. — ***Troubles indirects par réaction au dyspinéalisme.*** — Ces troubles indirects sont loin de s'expliquer de même. Les corrélations endocriniennes sont si complexes et si mal connues que je ne veux rien dire qui puisse engager l'avenir. Dans certains cas de dyspinéalisme on a relevé des troubles de l'hypophyse. Leur mécanisme peut être divers. Ce que je retiendrai seulement des troubles endocriniens coexistant avec des lésions pinéales, c'est l'argument légitime qu'on en tire en faveur d'une fonction sécrétoire de la pinéale. En effet, la coïncidence fréquente de troubles des sécrétions internes avec des lésions pinéales est un des meilleurs arguments à faire valoir en faveur de la nature, admise de plus en plus, du caractère endocrinien de la pinéale.

V

CONCEPTION PROVISOIRE

Ma conception actuelle de la physiologie de la pinéale se résume en trois phrases.

Si son évolution phylogénique et ontogénique a permis d'y voir un troisième œil atrophié, cette hypothèse riche d'aperçus philosophiques n'a pas d'intérêt pour la physiologie humaine.

Par sa situation la pinéale, quand elle s'hypertrophie, est capable de troubler l'écoulement du liquide céphalo-rachidien et du sang des veines de Galien, selon la vieille idée galénique, reprise par Magendie.

Par sa structure, son anatomie pathologique, la macrogénitosomie déterminée par ses lésions chez le jeune enfant mâle, la pinéale apparaît vraiment comme une glande à sécrétion interne et désormais sa physiologie normale et pathologique doit être considérée comme un chapitre de l'endocrinologie.

HYPOPHYSE

ET RÉGION INFUNDIBULO-TUBÉRIENNE

PAR

Gustave ROUSSY
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.

et

J. J. GOURNAY
Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine de Paris.

La physiologie de l'hypophyse et de la région hypophysaire a fait, dans ces dernières années, de très grands progrès.

Longtemps l'étude des extraits de la glande retint seule l'attention des auteurs, car les expériences d'ablation, rendues difficiles par la situation particulière de l'organe, ne donnaient que des résultats contradictoires ou d'interprétation contestable. Mais des travaux récents ont reporté, en grande partie, sur la région de la base du cerveau voisine de l'hypophyse, l'intérêt qui s'attachait jadis à la glande pituitaire. Il est donc impossible actuellement de séparer l'étude des fonctions de l'hypophyse de celle de la substance grise du plancher du 3e ventricule, qui porte le nom de région infundibulo-tubérienne et qui contient d'importants centres nucléaires.

I

HISTORIQUE

I. — PÉRIODE DES HYPOTHÈSES

Cette période s'étend jusqu'à la fin du XIXe siècle.

Galien puis Vésale ne considèrent l'hypophyse que comme un émonctoire servant à rejeter dans les fosses nasales la pituite sécrétée par le 3e ventricule. De là, la glande prit son nom « glans pituitam excipiens ».

Willis lui fait jouer un rôle analogue à celui des plexus choroïdes dans la sécrétion du liquide céphalo-rachidien.

Descartes au XVIIIe siècle y voit le siège de l'âme.

Pendant la première partie du XIXe siècle, l'hypophyse est considérée

comme un organe nerveux. Elle est, par tous les auteurs, incorporée au cerveau (Gall, Luschka, etc.).

Magendie (1842) l'assimile aux organes lymphatiques et lui attribue un rôle dans l'absorption du liquide céphalo-rachidien, qu'elle reporterait ensuite dans le sang. Liégeois (1860), puis Brown-Séquard (1869) lui assignent enfin, par assimilation au corps thyroïde, un rôle de glande à sécrétion interne.

II. — PÉRIODE EXPÉRIMENTALE

C'est à Marinesco (1) (1891) que revient le mérite d'avoir pu, le premier, garder en vie, pendant quelques jours, des chats hypophysectomisés. Quelques mois après, Gley (2) échoua dans des expériences faites chez le lapin. Ensuite un certain nombre d'expérimentateurs comme Caselli (3) (1900), Gaglio (4) (1902), Boteano (5) (1906) chez la grenouille, Fichera (6) (1905) chez la poule, Vastale et Sacchi (7) (1892), Caselli (3) (1900), Lo Monaco et Van Rynberg (8) (1901), Della Vedova (9) (1901), Pirrone (10) (1903), Paulesco (11) (1907), Karflus et Kreidl (12) (1909), Livon (13) (1909), Biedl (14) (1909), Handelsmann et Horsley (15) (1911), Ascoli et Legnani (16) (1912), Chiaserini (17) (1913), chez le chien

(1) Marinesco. De la destruction de la glande pituitaire chez le chat. *C. R. Soc. Biol.*, 4 juin 1892, p. 509.

(2) Gley. Note sur les fonctions de la glande thyroïde chez le lapin et le chien. *C. R. Soc. Biol.*, 12 décembre 1891, p. 845.

(3) Caselli. *Studi anat. esperimentali sulla fisiopatol. della glandula pituitaria* Reggio nell Emilia, typogr. Calderini, 1900, p. 49.

(4) Gaglio. Recherches sur la fonction de l'hypophyse du cerveau chez les grenouilles. *Arch. Ital. de Biologie*, t. XXXVIII, 1902.

(5) Boteano. Contributiuni la physiologia glandei pituitare la brosca. *Thèse de Bucarest*, 1906.

(6) Fichera. Sulla destruzione dell ipofisi. Estr. dallo Sperimentale. *Archivio de Biologia normale et patologica*, t. LIX, 1905.

(7) Vastale et Sacchi. Sulla distruzione della gliandula pituitaria. *Revista sperimentale di Freniatria*, t. XVIII, 1892, p. 525.

(8) Lo Monaco et Van Rynberg. Richerche sulla funzione della Ipofisi cerebrale. *Rivista di neuropathologia i psichiatria*, Roma, 12 aprile 1901.

(9) Delle Vedova. Sulle funzione dell ipofisi. *Bull. R. Accad. medicadi Roma*, t. XXIX, 1903.

(10) Pirrone. Contributo sperimentale della funzione dell ipofisi. *Riforma medica*, a. XIX, pp. 7 et 8, 1903.

(11) Paulesco. *L'hypophyse du cerveau*, Vigot, éditeur, Paris, 1908.

(12) Karflus et Kreid. *Pflulger Archiv*, 1912, t. CXLIII, p. 109.

(13) Livon. Contribution à l'étude physiologique de l'hypophyse. *Journal de physiologie et de pathologie générale*, t. IX, p. 16, 1909.

(14) Biedl. *Innere sekretion*, 1912.

(15) Handelsmann et Horsley. *British Medical Journal*, 1911, t. II, p. 1150.

(16) Ascoli et Legnani. Sur les effets de l'ablation de l'hypophyse. 1er *Cong. int. de pathol.*, Turin. 3-5 oct. 1911.

(17) Chiaserini. Contribution à la chirurgie expérimentale de l'hypophyse. *Il Policlinico*, nov. 1912, fasc. 11, t. XIX.

ou le chat pratiquèrent de nombreuses hypophysectomies totales ou partielles. De toutes ces expériences, dont quelques-unes aboutirent à des résultats fort contradictoires, sortirent un certain nombre de conceptions qui furent reprises, en des travaux nombreux et méthodiques, par Harvey Cushing et ses élèves (1910) (1).

Durant ces vingt dernières années, l'étude des extraits hypophysaires avait surtout retenu l'attention des auteurs. Commencée en 1895 par Oliver et Schafer (2), elle fut poursuivie par de nombreux physiologistes dont on retrouvera la liste des travaux dans l'importante monographie que lui a consacrée récemment Houssay (3).

A cette période, qui se termine par les recherches de Harvey Cushing et dans laquelle n'avait été envisagée que l'hypophyse, fait suite une ère d'orientation toute différente.

Le rôle des noyaux gris étagés au niveau du plancher du 3e ventricule apparaît, en 1912, avec Aschner (4), puis en 1913 avec Jean Camus et G. Roussy (5). Discutées âprement à leur début, les expériences de ces deux derniers auteurs sont, quelques années plus tard, confirmées par Houssay (1918), puis par Bailey et Bremer (6) (1912), Mac Micken Hanchett (7) (1922), Dandy et Leet Reichert (8) (1925).

Enfin des travaux d'histochimie (J.-J. Abel, 1924) (9) ou d'histophysiologie (R. Collin, 1925) (10) tendent à établir une synergie fonctionnelle entre la glande hypophysaire et les centres sous-thalamiques voisins.

En termes de conclusions, l'histoire moderne de l'hypophyse peut être schématiquement divisée en deux grandes périodes :

(1) Harvey Cushing. *The pituitary body and its disorders*, Leffincott, 1912.

(2) Oliver et Schafer. Action physiologique des extraits pituitaires et de certains autres. *The Journ. of Physiol.*, 1895, XVIII, p. 277.

(3) B.-A. Houssay. *La accion fisiologica de los extractos hipofisarios*, Buenos-Aires, 1918 (Flaiban, édit.). Supplément de 70 pages paru en 1922. Cet important ouvrage contient de nombreux graphiques et la bibliographie complète de la question.

(4) Aschner. Zur Physiologie des Zwischenhirns. *Münschn. med. Wochens.* 1912, n° 25.

(5) Camus et Roussy. *Rapport à la Réunion Neurologique annuelle*, Paris, 1922 et Fonctions attribuées à l'Hypophyse, *Journ. de Physiologie et de Pathologie génér.*, 1922

(6) Bailey et F. Bremer. Physiologie de l'hypophyse. *Bull. de la Société Royale des Sciences Médicales et Naturelles* de Bruxelles, n° 8 *bis*, 1923.

(7) Mac Micken Hanchett. Polyurie expérimentale, *Amer. Journ. of Med. Soc.*, t. CLXII, n° 5, p. 685, mai 1922.

(8) W.-E. Dandy et Frederik Leet Reichert. Etudes sur l'hypophysectomie expérimentale. Effets sur la conservation de la vie. *Bull. of the Johns Hopkins Hospital*, t. XXXVII, n° 1, juillet 1925.

(9) J.-J. Abel. Recherches physiologiques, chimiques et cliniques sur les principes actifs de l'hypophyse. *Bull. of the John's Hopkins Hospital*, octobre 1924, t. XXV, n° 404.

(10) Remy Collin. La neurocrinie hypophysaire. *Revue française d'Endocrinologie*, t. III, n° 4, août 1925, pp. 213-228.

Dans la première, que l'on peut appeler ÉTAPE HYPOPHYSAIRE, l'importance physiologique de la glande pituitaire est mise expérimentalement en valeur par les travaux de Harvey Cushing, de Biedl et de Marañon (1) entre autres. Avec ces auteurs, on admet l'existence de syndromes du lobe antérieur et de syndromes du lobe postérieur, et l'hypophyse occupe une place de premier plan dans la physiologie endocrinienne.

Dans une deuxième étape, ÉTAPE TUBÉRIENNE, qui commence en 1912 avec les travaux d'Aschner et se développe avec ceux de Camus et Roussy, on tend de plus en plus à limiter le nombre des fonctions attribuées à l'hypophyse, en particulier au lobe nerveux, pour les rattacher aux noyaux étagés dans la substance grise du plancher du 3e ventricule.

II

RAPPEL DE QUELQUES NOTIONS D'HISTOLOGIE ET DE PHYSIOLOGIE

A. — STRUCTURE DE L'HYPOPHYSE ET DE LA RÉGION TUBÉRIENNE

« En avant des éminences mamillaires, entre elles et le chiasma optique, on aperçoit aussi bien chez l'homme que chez les mammifères un renflement médian grisâtre conique dont le sommet se prolonge en un mince pédicule, auquel est suspendu le corps pituitaire... » Les relations anatomiques et physiologiques du tuber cinereum et de l'hypophyse, ainsi soulignées par Cajal, imposent la description simultanée de l'histologie de ces deux organes.

Embryologiquement comme anatomiquement, l'hypophyse se compose de deux parties principales :

1° Le lobe antérieur ou glandulaire, d'origine encore discutée, mais qui, pour la majorité des auteurs, proviendrait de l'évolution du fond du diverticule pharyngé de Rathke ;

2° Le lobe postérieur ou nerveux, évagination du plancher du 3e ventricule.

Entre ces deux parties, antérieure (ectodermique) et postérieure (nerveuse), le lobe intermédiaire épithélial partage les mêmes origines que le lobe antérieur.

(1) MARAÑON. *Les glandulas de secrecion interna y las enfermedades de la nutricion*, Madrid, 1914, Gutenberg édit.

1° **Le lobe glandulaire** est formé par une série d'éléments cellulaires groupés de différentes sortes. Tantôt les cellules forment de petits amas ou des travées séparées les unes des autres par le stroma conjonctif et

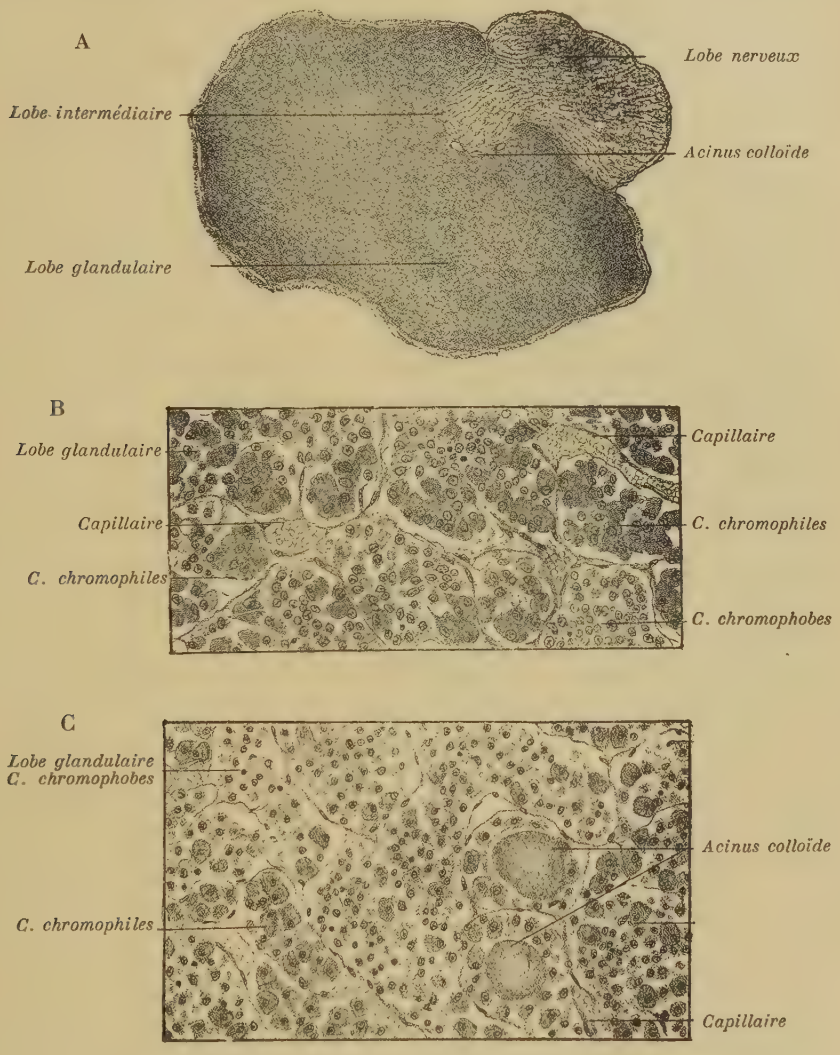


Fig. 1. — *Hypophyse normale* (d'après Roussy et Bertrand).

A. Vue d'ensemble d'une coupe faite suivant l'axe antéro-postérieur et montrant les trois lobes (Gross. 5). — B. Lobe glandulaire (Gross. 250) avec ses différents types de cellules. — C. Lobe intermédiaire avec deux acini à contenu colloïde.

les vaisseaux de la glande; tantôt, et plus rarement, l'ordination cellulaire prend une forme acineuse et rappelle davantage la structure glandulaire. Ces travées ou amas cellulaires comportent deux types de cellules

glandulaires ; les unes ont un protoplasma clair, à peine coloré, et souvent le noyau seul indique la place de la cellule ; ce sont les cellules chromophobes ; les autres, au contraire, présentent un protoplasma vivement teinté, finement granuleux, ce sont les cellules chromophiles.

Parmi ces dernières, la plus grande partie se teinte plutôt en violet (hématéine), ce sont les cellules dites basophiles ; d'autres, moins nombreuses, prennent au contraire vivement la coloration rouge de l'éosine ; elles sont dites éosinophiles. Il est vraisemblable que ces différents modes de réaction des granulations du protoplasma vis-à-vis des matières colorantes correspondent à des stades de fonctionnement différents de la cellule glandulaire. Ce qu'il est important de savoir, pour l'appréciation des altérations de l'hypophyse, c'est que les cellules chromophiles et chromophobes apparaissent en nombre à peu près égal dans une hypophyse normale et que, parmi les chromophiles, les cellules basophiles sont un peu plus nombreuses que les cellules éosinophiles.

Dans les formations acineuses, les cellules de type plutôt chromophile tapissent une cavité, remplie d'une substance colloïde tout à fait comparable à celle du corps thyroïde. Ces formations acineuses sont très peu nombreuses dans le lobe glandulaire normal.

Entre ces différents éléments cellulaires, apparaissent les fines travées fibrillaires du stroma conjonctif de la glande, peu développé à l'état normal ; les nombreux vaisseaux capillaires sont en contact intime avec l'élément cellulaire. On reconnaît là un des caractères particuliers aux glandes vasculaires sanguines.

2° **Le lobe nerveux** présente une structure tout à fait particulière et qui ne rappelle en rien celle d'un parenchyme glandulaire. Il est formé de fines fibrilles collagènes et d'un très grand nombre de fibrilles névrogliques, impossibles à différencier par les procédés de coloration ordinaire, mais bien mises en évidence par les méthodes électives comme la coloration de Lhermitte ou celle de Mallory. Au sein de ce stroma fibrillaire apparaissent de nombreux noyaux, des capillaires et enfin, çà et là, quelques amas de cellules pigmentaires, dont l'origine et la nature sont encore mal connus.

3° **Le lobe intermédiaire** comprend une série de formations kystiques en nombre très variable. Ce sont des acini tapissés de cellules cubiques et remplis d'une matière colloïde parfois rétractée et fissurée, teintée soit en rose par l'éosine, soit en bleu par l'hématéine ; ils rappellent l'aspect morphologique des vésicules thyroïdiennes. Entre les kystes se trouvent des cellules analogues à celles du lobe antérieur.

Le tuber cinereum forme une partie de l'étage inférieur du 3e ventricule. Il apparaît, sur un cerveau examiné par sa face inférieure, à la partie antérieure du losange délimité par les pédoncules cérébraux en arrière, les bandelettes optiques en avant. Le *tuber cinereum* con-

stitue la partie pré-mamillaire de ce losange où l'éminence cendrée forme une saillie arrondie grisâtre, limitée en arrière par les tubercules mamillaires, en avant par les bandelettes optiques et portant à sa partie antérieure la tige pituitaire.

Au point de vue de sa structure, le tuber cinereum présente des formations grises ou noyaux, et des formations blanches ou faisceaux myéliniques.

Les noyaux du tuber ont fait l'objet d'un important travail de Spiegel et Zweig (1) qui, les premiers, ont bien décrit l'architecture nucléaire de cette région chez l'homme et chez les animaux.

Foix et Nicolesco (2) ont repris l'étude de ces noyaux chez l'homme. Avec eux, nous distinguerons trois noyaux principaux, dont nous rappellerons ici la description :

Le noyau périventriculaire juxta-trigonal ;

Le noyau ventral du tuber ;

Le noyau de la bandelette optique ;

Enfin un noyau moins important, le noyau supra-optique accessoire.

Fig. 2.
Aspect de la région infundibulo-tubérienne.
a, bandelette olfactive ; *b*, chiasma optique ; *c*, infundibulum ; e, pédoncule cérébral.

Le noyau périventriculaire juxta-trigonal entoure le pilier antérieur du trigone à la façon d'un manchon, qui serait beaucoup plus épais à sa partie interne, juxta-ventriculaire. Ses cellules sont serrées et tranchent vivement sur le fond de la préparation.

Le noyau ventral du tuber forme une masse grise plus étendue que la précédente, située à la partie ventrale du tuber, en dedans de la bandelette optique. Ce noyau augmente d'importance à mesure que l'on se dirige en arrière. Il se termine alors sans limite précise, se reliant par des traînées au noyau magno-cellulaire du corps mamillaire de Foix et Nicolesco. D'après ces auteurs, il n'est pas absolument homogène et l'on voit à sa partie dorsale, dans l'angle qu'il forme avec la bandelette

(1) Spiegel et Zweig. Sur Cytoarchitektonie des tuber cinereum. *Obersteiners' Arbeiten*, LXXII, 1919, p. 278.

(2) Foix et Nicolesco. *Anatomie cérébrale. Noyaux gris centraux et région mésencéphalo sous-optique*, Paris, 1925.

optique, un groupe cellulaire bien individualisé. En dedans quelques traînées semblent le joindre à son homologue.

Le noyau de la bandelette optique ou *noyau de la bandelette de Cajal, groupe sus-optique* de Lenhossek et de Kölliker, a été subdivisé

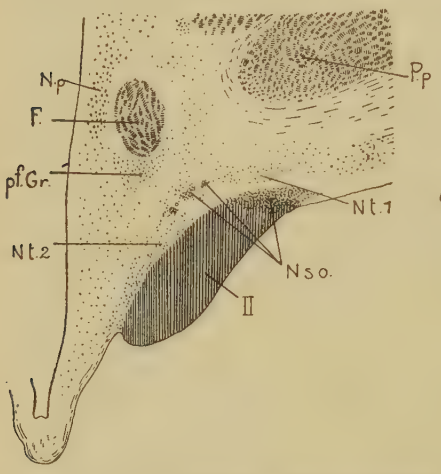


Fig. 3. — *Les noyaux du tuber cinereum et de la région hypothalamique chez l'homme* (d'après Spiegel et Zweig).

F, fornix ; *N.p.*, noyau paraventriculaire ; *N.s.o.*, noyau supra-chiasmatique ; *N.t.*1, noyau latéral du tuber ; *N.t.*2, noyau médian du tuber ; *p.f.Gr.*, noyau du fornix ; *P.p.*, pied du pédoncule ; II, bandelette optique.

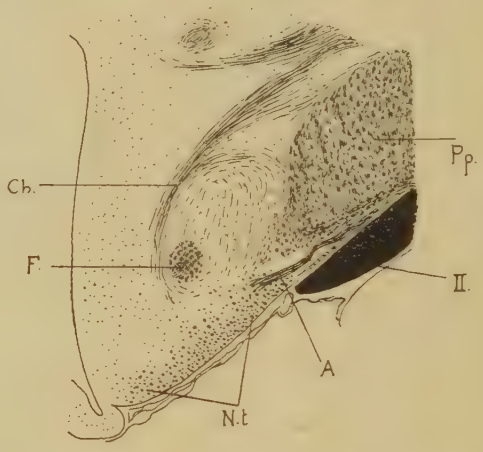


Fig. 3 *bis*. — *Les noyaux du tuber cinereum et de la région hypothalamique chez le chien* (d'après Spiegel et Zweig).

A., fibres de la commissure de Meynert ; *C. h.*, commissure hypothalamique ; F., fornix ; *N. t.*, noyaux du tuber ; *P. p.*, pied du pédoncule ; II, bandelette optique.

par Spiegel et Zweig, comme par Cajal, en deux groupements : l'un supra-chiasmatique et l'autre supra-optique.

En réalité, d'après Foix et Nicolesco, il n'existe pas, chez l'homme, de limite précise entre les groupes supra-chiasmatique et supra-optique, qui sont formés de cellules situées à la partie dorsale de la bandelette, mais il existe quelques éléments cellulaires que l'on retrouve jusque vers la partie ventrale de la bandelette optique.

Un petit noyau supra-optique accessoire, bien isolé, constitue un groupe cellulaire situé en haut et en dedans du précédent.

Parvenus à la partie postérieure de la région infundibulo-tubérienne, ces noyaux perdent leur individualité. Le noyau central du tuber se relie par des traînées au noyau magno-cellulaire du corps mamillaire. De même le noyau périventriculaire juxta-trigonal envoie des traînées dans la substance grise juxta-ventriculaire, qui, elle-même, se met en rapport avec les noyaux du champ de Forel. Ainsi, ces divers

noyaux sont plus ou moins reliés les uns aux autres, de même qu'ils entrent en rapport avec la substance innominée de Reichert, au-dessus de la bandelette optique.

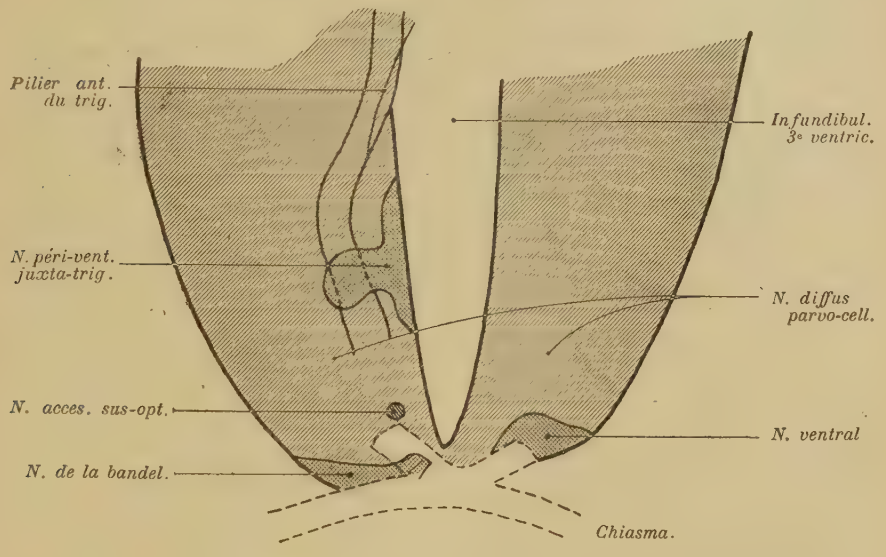


Fig. 4. — *Schéma des noyaux du tuber chez l'homme* (d'après Foix et Nicolesco).

Foix et Nicolesco décrivent encore un vaste groupe diffus, formé de cellules essaimées qui occupent toute la région infundibulo-tubérienne et

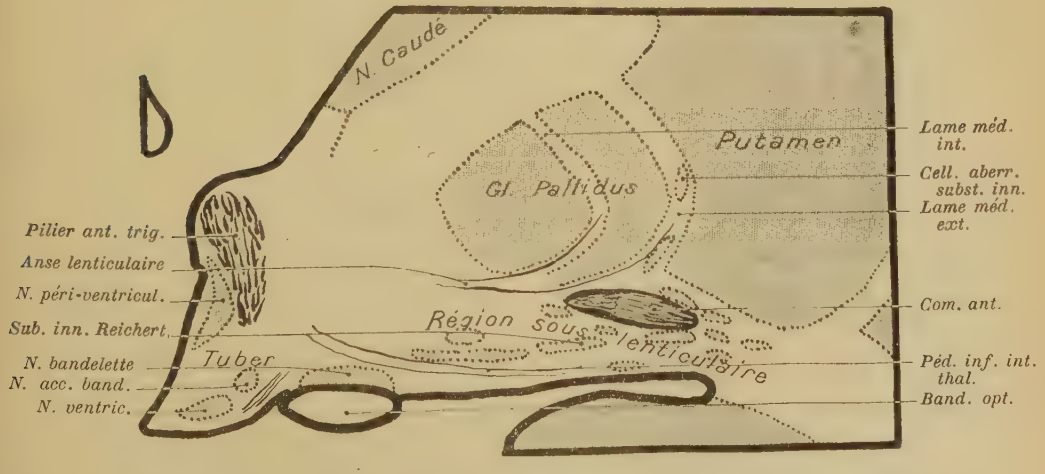


Fig. 5. — *La région sous-lenticulaire antérieure* (Figure schématique) (d'après Foix et Nicolesco).

qui sont en rapport avec la substance grise sous-épendymaire de l'étage supérieur du 3e ventricule.

Les formations blanches de la région du tuber sont beaucoup plus mal connues. Tout ce que l'on en sait, c'est que le faisceau du tuber cinereum traverse le tuber de bas en haut et d'avant en arrière, et que,

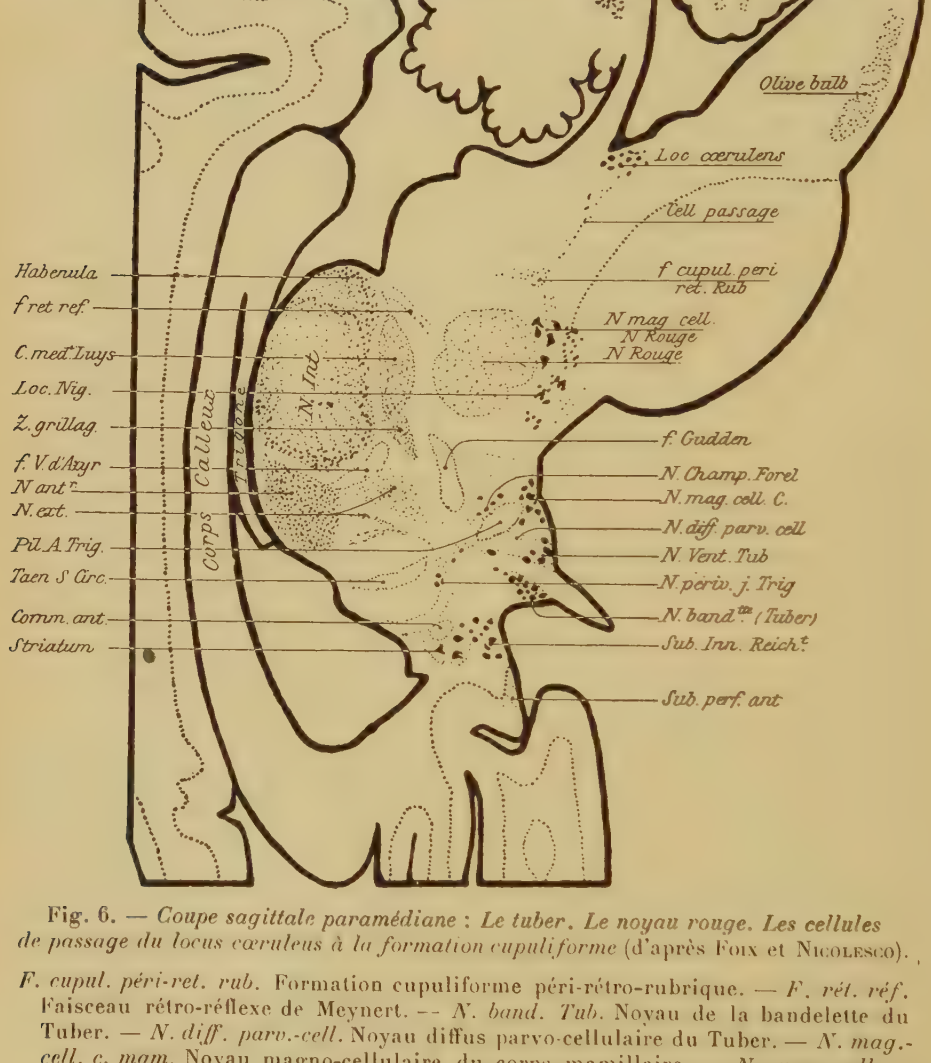


Fig. 6. — *Coupe sagittale paramédiane : Le tuber. Le noyau rouge. Les cellules de passage du locus cœruleus à la formation cupuliforme* (d'après Foix et Nicolesco).

F. cupul. péri-ret. rub. Formation cupuliforme péri-rétro-rubrique. — *F. rét. réf.* Faisceau rétro-réflexe de Meynert. — *N. band. Tub.* Noyau de la bandelette du Tuber. — *N. diff. parv.-cell.* Noyau diffus parvo-cellulaire du Tuber. — *N. mag.-cell. c. mam.* Noyau magno-cellulaire du corps mamillaire. — *N. mag.-cell. n. rouge.* Noyau magno-cellulaire du noyau rouge. — *N. péri-jux. trig.* Noyau périventriculaire juxtratrigonal. — *N. vent. Tub.* Noyau ventral du Tuber. — *Pil. ant. trig.* Pilier antérieur du trigone. — *Tœn. sem. circ.* Tœnia semi-circulaire. — *Z. grillag.* Zone grillagée.

d'après Dejerine, il s'étend le long du trou de Monro jusqu'à l'aqueduc de Sylvius. Les connexions supérieures et inférieures de ce faisceau restent encore à préciser.

B. — HISTOPHYSIOLOGIE

Le produit de sécrétion du lobe antérieur et de la pars intermedia s'accumule, et c'est l'avis de la majorité des histologistes, dans le lobe nerveux (description des festons palléaux de Soyer) lequel n'a aucune

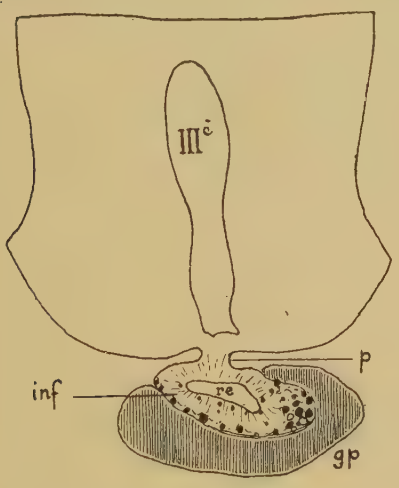


Fig. 7 (demi-schématique × 8). — *Coupe frontale de la région tubéro-infundibulo-pituitaire* (chien de 8 kil. 500) *passant un peu en avant du fond du recessus infundibulaire.* Le toit de l'infundibulum *inf*, qui, à cet endroit, possède la forme d'un tube aplati de haut en bas, est réuni au plancher du 3^e ventricule par un pédicule *p*. La glande pituitaire *gp* (hachures) a la forme d'un fer à cheval dont la concavité embrasse le plancher et les bords de l'infundibulum. La périphérie de l'infundibulum est pénétrée par des vésicules à colloïde, représentées en noir, et par des cellules du feuillet chromophobe. Dans l'épaisseur de la paroi infundibulaire, et jusqu'au voisinage de la limitante interne, on voit de petites flaques de colloïde libre représentées en noir (d'après Collin).

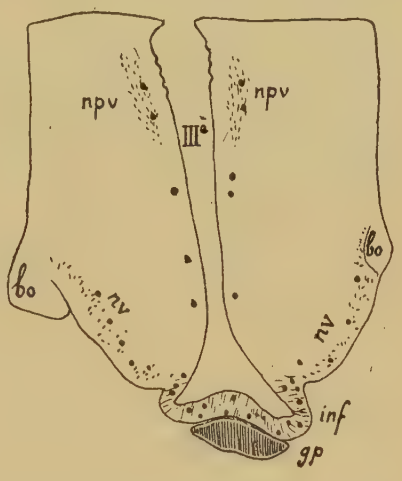


Fig. 7 *bis* (demi-schématique × 8). — *Coupe frontale passant à environ 1 millim. 5 en avant de la précédente.* L'infundibulum *inf* a la forme d'une gouttière ouverte en haut dans le 3^e ventricule et composée d'un plancher et de deux bords latéraux soudés à la région tubérienne. La colloïde interstitielle, qu'on voit sous forme de points noirs dans la paroi infundibulaire, émigre par les bords de l'infundibulum dans les noyaux ventraux du tube *nv* et par la région sous-épendymaire vers les noyaux paraventriculaires *npv*. — *bo*, bandelettes optiques ; *gp*, prolongement antérieur de la glande pituitaire (hachures) (d'après Collin).

sécrétion propre. La neuro-hypophyse serait un organe sensoriel pour Lagal et Tello, qui ont vu des cellules bipolaires et le lobe antérieur aurait une activité érythropoïétique marquée. Pour d'autres il y aurait connexion, par l'intermédiaire du sympathique, entre le riche plexus nerveux du lobe postérieur et les surrénales (Sajous) ou le corps thyroïde (de Cyon). Quoi qu'il en soit, le lobe postérieur, qui n'a pas de cellules sécrétrices, est le seul qui soit physiologiquement actif et ceci n'est pas fait pour éclaircir l'étude de l'histophysiologie de l'hypophyse fort mal connue encore.

Tout récemment, R. Collin a décrit sous le nom de « hémocrinie hypophysaire » un phénomène de grand intérêt. Pour cet auteur, il existe des connexions établies par les fibres nerveuses entre la neurohypophyse et les noyaux tubériens, véritables chemins morphologiques de la colloïde hypophysaire. Et c'est par cette voie que parvient le produit de sécrétion que R. Collin retrouve en « flaques » contre les cellules des différents noyaux tubériens. De cette « neurocrinie morphologique », faut-il conclure à une neurocrinie réelle, dynamique ? Nous verrons que des découvertes chimiques récentes plaident dans ce sens, mais la question demeure encore en suspens.

C. — COMPOSITION CHIMIQUE

La composition chimique de l'hypophyse est assez mal connue. Nous ne donnons qu'à titre d'indication les chiffres suivants établis par John Malcom.

	Lobe antérieur	*Lobe postérieur*
Eau	77	85 o/o
Azote	13,3	12,3
Phosphore	0,12	0,8
Calcium	0,123 pour la glande totale	

La présence d'autres corps y a été décelée : de l'iode, sous une forme semblable à l'iodothyrine (A. Gautier), du brome, du phosphore (Paderi, de Lyon). Meijers et Aller ont prétendu reconnaître une substance analogue à l'adrénaline. Tuhner, Houssay sont parvenus à isoler une base active et à en faire un sel. Beaudouin, Bouin et Ancel ont obtenu ce sel à l'état pur. Il semble en être de même du corps isolé par Brailsford Robertson sous le nom de *tétheline*. Tous ces résultats sont encourageants, mais il s'en faut de beaucoup qu'aucun de ces produits ne soit à l'hypophyse ce qu'est l'adrénaline aux surrénales et ne puisse suppléer l'action des extraits obtenus par les méthodes habituelles.

Quoi qu'il en soit, les résultats des travaux de Schäfer et Vincent (1),

(1) Schafer et Vincent. Les effets physiologiques des extraits de corps pituitaires, *The Journal of phys.*, 1899, t. XV, pp. 87-97.

Osborne (1) de Cyon, Magnus (2), Houssay et d'autres ont amené à isoler au moyen de l'eau pure et de l'eau salée trois substances, qui se distinguent par leur solubilité et leur action physiologique.

Subst. I. — Soluble dans l'eau salée, insoluble dans l'alcool et l'éther, hypertensive, vaso-constrictive et bradycardique.

Subst. II. — Soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool, l'éther diurétique.

Subst. III. — Soluble dans l'eau salée, dans l'alcool et l'éther hypotensive, tachycardique.

Toutes ces substances sont thermostabiles et dialysables.

Tout récemment enfin les travaux de J. J. Abel et de ses collaborateurs, Evans, en particulier, ont permis d'obtenir des produits de plus en plus purifiés. Evans (3) (1922) a isolé du lobe antérieur deux substances dissociables par l'action de l'alcool : l'une active la croïssance, l'autre retarde l'ovulation. Abel (4) a, de son côté, fabriqué des extraits de la substance cérébrale voisine de l'hypophyse, dont l'action serait absolument semblable à celle des produits retirés de la glande elle-même.

II

TECHNIQUE DES INTERVENTIONS SUR LA RÉGION HYPOPHYSAIRE

Nous nous proposons, dans ce chapitre de technique, dont la longueur paraîtra peut-être exagérée, de faire profiter les chercheurs de l'expérience qu'a pu nous donner la pratique d'un grand nombre d'interventions sur cette région.

Il ne semble pas qu'on puisse attribuer une égale valeur à toutes les voies proposées d'emblée par les différents auteurs. Il faut savoir surtout que la même technique ne saurait être indifféremment employée chez tous

(1) Osborne. Troubles des sécrétions internes considérés au point de vue clinique. *Congrès de médecine interne de Budapest*, 1910.

(2) Magnus, Schafer. Action des extraits pituitaires sur le rein. *Journal de Physiologie*, 1901-1902, t. XXVII, 20 juillet 1901.

(3) Evans et J.-A. Louy. Characteristic effects upon growth and ovulation induced by the peritoneal administration of fresh anterior hypophyseal substance. *Proceed Acad. Sc.*, U. S. A., t. VIII, pp. 38-39, mars 1922.

(4) J. J. Abel. *Loc. cit.*

les animaux. La voie palatine par exemple, qui est de beaucoup la plus commode chez le chien, est absolument impraticable chez le lapin.

Chez le chien. — Les deux seules voies d'abord employées ont été la voie latérale et la voie palatine (transbuccale).

1° **Voie latérale.** — Elle fut utilisée par Caselli (1er procédé), Fichera, Pirrone, puis Paulesco et, malgré les perfectionnements apportés par ce dernier auteur, semble n'avoir pu permettre que de très courtes survies. Ses résultats furent nettement meilleurs lorsque sa technique fut définitivement réglée par Crowe, Cushing et Homans (1), Sweet et Allen (2).

La voici telle qu'elle fut utilisée par Bailey et Bremer, par Jean Camus, Roussy et Gournay.

L'animal est étendu à plat sur le ventre, les membres antérieurs écartés, la tête reposant sur un tampon de linge, un gros bouchon est placé entre les dents ; la tête est rasée et désinfectée à la teinture d'iode.

Incision médiane partant à la hauteur des yeux, s'incurvant et contournant l'oreille gauche.

On place, le long des bords de l'incision, des champs maintenus par des agrafes de Lenormand.

Décompressive droite. — Incision médiane de l'aponévrose épicranienne ; incision transversale du temporal droit très près de la ligne médiane. Nettoyage large à la rugine ; perforation du pariétal à la fraise, large ouverture (3 × 3) par morcelage à la pince-gouge. Incision de la dure-mère (soulevée par un petit crochet). Sérum chaud.

Résection osseuse gauche. — Incision suivant l'arcade zygomatique, résection sous-périostée de l'arcade. Incision du temporal perpendiculaire à la précédente. Résection de l'apophyse coronoïde. Perforation à la fraise ; morcelage à la gouge d'un large volet descendant très bas et s'arrêtant, en arrière, à la méningée moyenne.

Abord de l'hypophyse. — Soulèvement du cerveau au *brain retractor*, progression sous l'hémisphère (tampons de sérum chaud).

Quand l'extrémité du *retractor* vient buter contre la selle turcique, on exécute un mouvement de bascule qui découvre, au fond du tunnel, la selle turcique et son sinus.

Au-dessus du sinus se trouve l'hypophyse encadrée par la 3e paire et par la carotide, surplombée elle-même par l'infundibulum et le tuber.

(1) Crowe, Cushing et Homans. Effets des transplantations hypophysaires après hypophysectomie chez le chien. *Quarterly Journal of Exp. Phys.*, 1909, t. II, pp. 384-400.

(2) Sweet et Allen. Les conséquences de l'hypophysectomie chez le chien. *Annals of Surgery*, april 1913, t. LVII, n° 4.

Cette voie d'abord, bien qu'apparemment, infiniment plus traumatisante que la voie palatine, donne d'excellents résultats. Il semble même, et c'est ainsi que souvent nous avons procédé, qu'on puisse sans inconvénients, supprimer l'opération décompressive droite et raccourcir ainsi le temps de l'intervention. Cependant il est indiscutable, qu'elle donne infiniment moins de jour sur la région infundibulo-tubérienne que la voie palatine, et que parfaite pour l'hypophysectomie, elle ne rend pas compte aussi exactement de la topographie de la substance nerveuse sus-jacente à la glande. C'est là une gêne sérieuse lorsque l'intervention a pour but de créer une lésion en un point très précis de la région.

2° **Voie palatine.** — Marinesco, Vassale et Sarecchi, Caselli (2e méthode), Aschner, l'utilisèrent tour à tour. Ce fut elle aussi qu'adoptèrent Camus et Roussy pour leurs premières hypophysectomies. Ils la modifièrent et la perfectionnèrent. Elle semble actuellement, entre des mains quelque peu expérimentées, être la méthode de choix, applicable non seulement à l'hypophyse et à la région infundibulo-tubérienne, mais aussi à toute la partie ventrale du mésocéphale.

Une asepsie rigoureuse est indispensable, un seul aide nécessaire. Un champ fendu en son milieu sur 8 à 10 centimètres, quelques compresses, des tampons de coton, du fil de lin de grosseur moyenne sont suffisants.

En dehors des instruments classiquement utilisés dans les trépanations il faudra avoir : 3 curettes de Volkmann, de tailles différentes et très tranchantes, 2 bistouris et 2 fines pinces d'ophtalmologie, un jeu complet des divers instruments utilisés en stomatologie pour faire des obstructions dentaires au ciment.

Il importe d'autre part d'avoir un éclairage parfait, frontal ou autre.

Anesthésie. — Le chloralose est ici particulièrement précieux ; une intervention longue, dans la cavité buccale, étant absolument incompatible avec l'administration de chloroforme ou d'éther. On peut utiliser aussi le somnifène intra-veineux.

Contention de l'animal. — Nous utilisons une planche spéciale fabriquée au laboratoire. Le chien couché sur le dos, y est fixé par les pattes. D'autre part, un lien passé au niveau des 2 canines supérieures immobilise solidement, grâce à un dispositif spécial, le maxillaire supérieur. Un jeu d'autres cordelettes maintient ouverte au maximum la gueule, la langue prise dans une pince de Péan est fortement tirée hors de la cavité buccale. Un tube de verre, coudé, à angle droit, approximativement de même calibre que le larynx, est introduit dans la trachée, il empêche l'air expiré d'être rejeté sur le champ opératoire.

La planche sur laquelle est fixé l'animal est alors placée dans la position verticale (il en résulte un certain degré d'anémie de l'encéphale qui atténue de beaucoup l'importance de l'hémorragie). La gueule et le pharynx sont copieusement et dans leurs moindres replis badigeonnés de

teinture d'iode. La bouche, l'œsophage et la partie supérieure du larynx sont masqués d'une compresse bourrée dans l'isthme du gosier. Un champ dont la fente médiane correspond à la partie postérieure du voile du palais couvre toute la gueule. Il est fixé par des pinces au pourtour de l'orifice buccal.

Repères et ligne d'incision. — L'index introduit dans la gueule va vers la partie postérieure du voile à la recherche du bord postérieur tranchant des apophyses ptérygoïdes. Elles sont nettement perçues et laissent entre elles, sur la ligne médiane, un espace creux qui correspond à la partie postérieure des fosses nasales et dans lequel le doigt est facilement admis, en déprimant le voile membraneux.

La ligne réunissant le bord postérieur des apophyses ptérygoïdes indique le milieu de la ligne d'incision qu'elle coupe perpendiculairement. Celle-ci, de 3 centimètres environ, commence à quelques millimètres du bord postérieur du voile et s'arrête en avant à 1 centimètre environ du palais osseux. En un seul temps, l'incision traverse tous les plans jusqu'à la muqueuse de la face pharyngo-nasale. Par un fil passé à la partie moyenne de chacune des deux lèvres, on transforme l'incision linéaire en un losange, dont le grand axe correspond à celui du voile (fig. 8).

Temps naso-pharyngien. — On se trouve alors dans la cavité que forme la partie la plus reculée des fosses nasales, communiquant en avant avec l'extérieur par le défilé des cornets et les choanes, en arrière avec le carrefour aéro-digestif. Ces deux voies de communication sont obstruées de bouchons de coton très serré. La petite logette ainsi délimitée est nettoyée à l'alcool et badigeonnée de teinture d'iode.

Temps sphénoïdal. — On incise sur la ligne médiane la partie de la muqueuse des fosses nasales qui tapisse la face inférieure du sphénoïde. Les deux lambeaux de muqueuse sont réclinés de chaque côté. Le doigt recherche à nouveau le repère ptérygoïdien et la pulpe de l'index gauche appuyée sur l'os indique le milieu de la ligne qui réunit le bord postérieur des deux apophyses.

A ce point précis l'attaque de la table se fait à la curette de Volkman. Puis la perforation de 7 millimètres de diamètre environ est continuée à l'aide d'une grosse fraise montée sur le trépan de Farabeuf. Bien conduite, l'opération ne doit pas donner lieu à des hémorragies importantes. Elle doit cependant être menée avec une douceur suffisante, pour éviter que, à un moment donné, la mince pellicule, que forme la table interne, ne cédant, l'instrument ne fasse brusquement irruption dans la substance nerveuse de la base du cerveau. C'est d'ailleurs au moment où l'os, réduit à une mince lamelle, est devenu presque transparent, que lâchant la fraise, il faut, à la curette, agrandir et terminer la trépanation de façon à mettre à nu la dure-mère sur toute l'étendue désirable. C'est un des temps délicat de l'intervention.

Fig. 8. — *Abord de la région infundibulo-tubérienne par voie palatine. — Points de repère et incision du voile.*

L'animal a la gueule ouverte au maximum. La langue est fortement tirée vers le haut. Les apophyses ptérygoïdes et le contour postérieur du palais osseux ont été représentés en pointillé. L'incision a été pratiquée.

Temps intra-crânien. — Au moyen d'un bistouri très pointu d'opthalmologie et de fines précelles, la dure-mère est incisée suivant deux lignes perpendiculaires et les quatre petits lambeaux réclinés.

On aperçoit alors au centre la partie inférieure de l'hypophyse ; en avant d'elle un champ plus vaste représentant le lobe antérieur, en arrière un champ infiniment plus petit correspondant au lobe postérieur. De chaque côté, avec leur couleur sombre, les sinus caverneux. En avant la partie de la base du cerveau que limite antérieurement le chiasma. En arrière, l'infundibulum et le tuber cinereum. Il est d'ailleurs facile, en agrandissant la trépanation, soit en avant, soit en arrière, de donner plus de jour sur telle partie de la base ; qu'on veut plus particulièrement atteindre (fig. 9).

Fig. 9. — *Abord de la région infundibulo-tubérienne par voie palatine. — Temps sphénoïdal.*

Les lèvres de l'incision palatine sont écartées par deux fils. La muqueuse nasale a été incisée et réclinée. La trépanation sphénoïdale est faite. A noter la gorge creusée dans l'épaisseur de l'os et destinée à sa reconstitution.

Reconstitution osseuse. — C'est là un temps particulièrement difficile mais très important. Entre les deux tables osseuses du sphénoïde, une gorge est creusée à la curette dans laquelle on place une rondelle de verre de même diamètre. Celle-ci est scellée au moyen de ciment de dentiste

dont on recouvre d'ailleurs tout le verre. On modèle, à l'aide des instruments utilisés en stomatologie la masse encore molle jusqu'à ce que l'os soit intégralement reconstitué. Lorsque le ciment est complètement pris (3 ou 4 minutes) sa surface est polie et recouverte des deux lambeaux de muqueuse nasale qui avaient été réclinés. Les fosses nasales sont nettoyées du coton qui les obstruait en avant et en arrière.

Réfection du voile. — Les fils qui réclinaient latéralement les bords de l'incision palatine sont coupés. Les lèvres de l'incision sont avivées au ciseau. Quatre points de suture au fil de lin réunissent les deux hémivoiles. Ils seront retirés au 8e jour.

Suites opératoires. — Elles sont généralement bonnes. Deux ou trois heures après l'intervention, l'animal est complètement éveillé et semble normal. Son premier mouvement est de se précipiter sur son auge pour y boire.

3° **Piqûre transphénoïdale à la vrille.** — La technique en est simple et rapide. L'animal solidement immobilisé sur une table, est étourdi de quelques bouffées d'éther. L'aide maintient la gueule grande ouverte. L'opérateur, indiquant de son index gauche le repère ptérygoïdien, la vrille est enfoncée à travers le voile du palais et le sphénoïde. Un peu d'habitude indique le moment où l'os est percé et il est possible de régler ainsi l'importance de la lésion. Dès que la vrille est retirée, un flot de sang jaillit facilement arrêté par une compression de quelques minutes.

Chez le lapin. — La voie palatine est rendue impraticable par la concavité extrême du palais de cet animal et l'exiguïté du fond de la cavité buccale. La voie *latérale* est susceptible d'être avantageusement utilisée. Seule la difficulté d'obtenir chez le lapin une bonne et profonde anesthésie rend peu aisées des interventions aussi sérieuses.

Par contre, il est rapide et commode de léser la région infundibulo-tubérienne en passant par le sommet du crâne.

Passage par la voûte crânienne : voie transcérébrale.

Elle semble avoir été utilisée pour la première fois par E. Gley, puis par Lo Monaco et Van Rynberg.

A. Le Grand en a indiqué ainsi la technique.

« L'animal est fixé sur le ventre, sur la planche à contention. La tête prise dans le mors est levée et bien droite. La voûte du crâne soigneusement rasée et passée à la teinture d'iode. Un aide rabat les oreilles du lapin et maintient fortement la tête. L'opérateur repère à l'aide du pouce et du médius gauches le bord postérieur des cavités orbitaires. Avec l'index, il détermine le milieu de cette ligne bi-orbitaire, marquée par une crête à peine sensible. A un ou deux millimètres en arrière, l'ongle

perçoit sur cette crête, un relief à peine sensible, qui répond très exactement au point où doit être pratiquée la trépanation. Celle-ci s'effectue à l'aide d'une petite vrille flambée. Il faut trépaner avec précaution, car un effondrement brusque de la voûte au point de trépanation n'est pas exceptionnel en cas de manœuvre brutale.

Aussitôt la voûte osseuse traversée, ce qui est aisément senti, la vrille est retirée doucement, de façon à ne pas détruire le parallélisme des deux perforations cutanée et osseuse. Il s'écoule à ce moment quelques gouttes de sang.

C'est par cette petite ouverture, que l'on va introduire le tube de verre capillaire rempli d'acides gras qui, traversant le cerveau au niveau de la scissure interhémisphérique, est enfoncé à travers le corps calleux, jusqu'à la base du crâne.

Les repères exactement pris et le tube rigoureusement enfoncé suivant la verticale, on perçoit un léger ressaut au moment où le tube atteint la base. Ce ressaut indique que l'on vient de faire pénétrer l'extrémité du tube dans la loge hypophysaire.

Le fragment de verre est laissé en place. On le sectionne au ras de l'orifice de trépanation. »

Les reproches adressés à ce procédé opératoire par Paulesco, s'ils sont valables lorsque le but de l'intervention est la destruction de l'hypophyse ne sauraient guère être retenus lorsqu'il s'agit d'étudier le tuber cinereum. Comme l'a montré Le Grand, les lésions des différentes parties de l'encéphale (corps calleux, ventricules, hypophyse, etc.) importent moins lorsqu'un nombre suffisant d'expériences permet de fixer minutieusement le trajet parcouru chaque fois par l'instrument traumatisant.

Des examens anatomiques complets montrant qu'à telle manifestation, et à celle-là seulement, correspond la lésion d'un point déterminé de la substance nerveuse, permettent d'éliminer l'intervention d'autres parties de l'encéphale dont le traumatisme est inconstant.

L'emploi de ce procédé est à recommander lorsqu'il s'agit d'animaux de petite taille, lapins ou cobayes. Elle permet parfaitement les lésions minimes et peut être utilisée pour des études anatomo-physiologiques fines.

Chez le chat. — Nous avons employé la voie palatine avec ou sans trépanation préalable. Le seul écueil consiste dans la difficulté de l'anesthésie par le chloralose.

La voûte crânienne est d'ailleurs une voie d'abord aussi commode que chez le lapin.

Chez le cobaye, c'est encore cette dernière technique qui est la seule pratique.

Chez la grenouille, la voie transpharyngienne (Caselli) semble avoir été la plus employée.

IV

RÉSULTATS DES INTERVENTIONS SUR L'HYPOPHYSE ET LA RÉGION INFUNDIBULO-TUBÉRIENNE

Nous ferons surtout état des résultats obtenus par ablation de l'hypophyse ou par lésions destructives de la base du cerveau. Les expériences nombreuses d'excitation électrique de l'hypophyse ou du tuber ne sauraient en effet retenir l'attention, en raison de la diffusion du courant aux centres nerveux voisins qui est une cause d'erreur constante, impossible à éviter, en dépit de toutes les précautions prises.

Par contre, nous accorderons la valeur qu'elles méritent aux expériences de greffes de tissu chez les animaux inférieurs comme les amphibiens, tout en faisant remarquer qu'il s'agit là de recherches portant sur un matériel d'expérience un peu spécial.

Nous ferons d'abord, dans ce chapitre, l'étude des grands symptômes causés par les interventions sur la glande et la région infundibulo-tubérienne, dont nous discuterons ensuite le mécanisme. Mais nous aurons toujours soin de mettre en parallèle avec les faits tirés de l'expérimentation les résultats fournis par des observations anatomo-cliniques.

I. — LA CACHEXIE HYPOPHYSÉOPRIVE, L'HYPOPHYSE EST-ELLE NÉCESSAIRE A LA VIE ?

Les causes de la mort sont nombreuses dans les opérations qui portent sur la région hypophysaire et ce n'est qu'en multipliant ces interventions qu'il est possible de se faire une opinion sur le rôle des lésions et de l'ablation de l'hypophyse dans les cas de mort.

Paulesco, Cushing, Biedl considèrent l'hypophyse comme nécessaire à la vie. « La durée moyenne de la survie, — écrivait Paulesco en 1908, — est chez le chien de 24 heures. Quand elle est plus longue, c'est que des débris quelque peu considérables d'hypophyse sont restés en place. »

Horsley et Handelsman montrèrent, les premiers, que l'ablation de la glande peut être compatible chez le chien, le chat, le singe, avec une survie indéfinie. Gemelli, Aschner, Sweet et Allen, Jean Camus et Roussy pensent de même.

Les faits qui se dégagent des recherches de Camus et Roussy prouvent

que la mort est fréquente au cours des diverses interventions portant sur la région hypophysaire, soit qu'on fasse la piqûre de la base après avoir

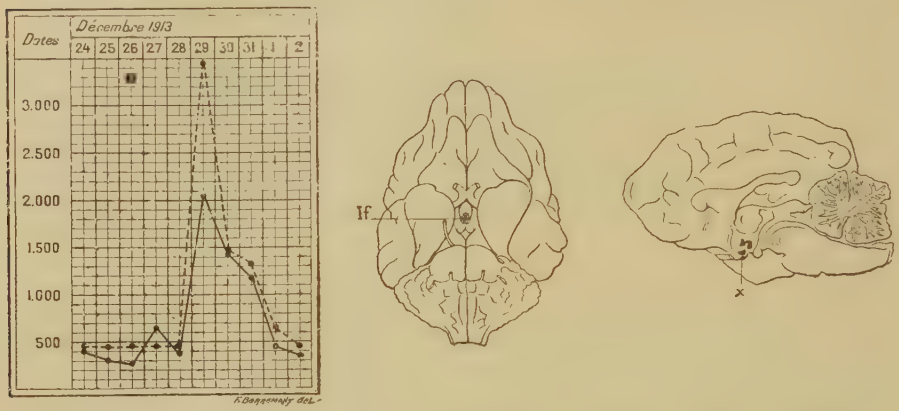


Fig. 10. — *Chien Amilcar* (Poids : 11 kilog. 200) (d'après Camus et Roussy).

Piqûre de la base du cerveau le 26 décembre 1913. A la suite, on voit l'élévation de la courbe d'urine, qui dépasse la quantité d'eau ingérée, ce qui prouve que la polyurie est primitive. Puis, le 29, quand l'animal peut boire à volonté, on observe une grande polyurie et une grande polydipsie. On le sacrifie le 1er mai suivant. Autopsie : Infundibulum dilaté, entr'ouvert ; sur coupe inter-hémisphérique, petites cicatrices de lésion ancienne dans la cavité infundibulaire à droite. A gauche, lésion douteuse. Tige intacte.

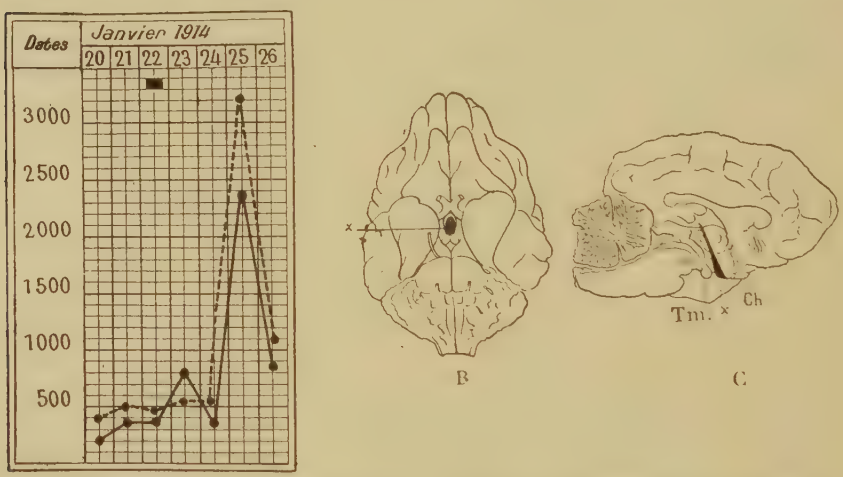


Fig. 11. — *Chien Télémaque* (Poids : 11 kilog. 700) (d'après Camus et Roussy).

Piqûre de la base du cerveau le 22 janvier 1914 ; à la suite, on voit l'élévation de la courbe d'urine qui dépasse la quantité d'eau ingérée, donc phénomènes identiques à ceux observés chez Amilcar : on le sacrifie le 5 mai. Autopsie : Infundibulum béant et altéré ; dans la profondeur, lésion symétrique des deux hémisphères, traversant la couche optique de part en part, hypophyse et tige intactes. A, .—.—.— courbes d'eau ; .—.—.—. courbes d'urines. — B, lésion en X de l'infundibulum. — C, la lésion X pénètre dans la profondeur en passant entre le chiasma Ch et les tubercules mamillaires Tm.

mis à nu l'hypophyse, soit qu'on fasse une ablation totale, et il n'apparaît pas que l'ablation totale soit sensiblement plus grave que les autres interventions ; la longueur de l'opération paraît seulement exposer davantage l'animal aux complications. Dans un grand nombre de cas, ces auteurs ont conservé en vie des chiens complètement privés d'hypophyse. Dans ces cas, la région hypophysaire a été l'objet d'étude complète après la mort, que celle-ci ait suivi de quelques mois l'intervention, ou que les animaux aient été volontairement sacrifiés. Existait-il alors du tissu hypophysaire aberrant ? — Il est difficile de l'affirmer. En tous les cas l'hypophyse, en tant qu'organe différencié, avait été enlevée en totalité et les animaux vivaient, ce qui prouve que, chez l'animal adulte, l'hypophyse n'est pas nécessaire à la vie. Lorsque la mort survient après ablation totale de l'hypophyse, elle résulte le plus souvent, soit de méningite, soit d'hémorragie, soit d'une lésion étendue du 3e ventricule.

Par ailleurs, les faits assez nombreux tirés de l'observation clinique et dans lesquels l'hypophyse était aplatie, atrophiée, ou entièrement détruite par un kyste ou une tumeur, montrent bien que l'on peut vivre sans la présence de glande pituitaire.

Ces faits s'opposent nettement à ceux rapportés par Simmonds, Pende et par d'autres, dans lesquels, vraisemblablement, la base du cerveau n'était pas intacte.

Au contraire, les observations de Worms et de Rouquier (1) dans lesquelles des sujets ne présentent pendant la vie aucun trouble appréciable avec une hypophyse dont l'autopsie révéla la destruction totale, montrent bien que la survie est possible malgré l'absence complète de cette glande.

I. — TROUBLES DU MÉTABOLISME DE L'EAU. LA POLYURIE

Harvey Cushing est le premier auteur qui ait noté nettement la polyurie consécutive aux interventions sur l'hypophyse et spécialement sur son lobe postérieur. Aschner, au cours de ses expériences sur l'hypothalamus, ne la cite que comme un phénomène banal et sans aucun détail. Schäfer parvient à la déterminer par l'excitation directe de la glande. Dean Lewis et S.-A. Mathews enfin, au cours de 18 lésions de l'hypophyse chez le chien, obtiennent 9 fois une polyurie passagère.

Jean Camus et Roussy, dès 1913, montrèrent qu'une lésion infundibulo-tubérienne peut déclancher une polyurie passagère ou permanente, dont, avec leurs élèves, ils étudièrent la cause et le mécanisme. Leurs recherches ont fait l'objet de travaux de contrôle qui aboutirent aux mêmes conclusions (Houssay (2) et ses élèves, Bailey et Bremer, Mac

(1) Worms et Rouquier. Tumeur de l'hypophyse. Syndrome adiposo-génital. Radiothérapie. *Bulletin de la Société de Neurologie*, t. II, 1922.

(2) B.-A. Houssay. Hypophyse et polyurie, *Endocrinology*, t. 2, n° 2, p. 94, avril-juin 1918.

Micken Hanchett). J.-J. Gournay (1), en 1925, consacre à la polyurie infundibulaire expérimentale une monographie détaillée.

La plupart de ces auteurs ont expérimenté sur le chien, qui se prête particulièrement à l'expérience. Chez le lapin, l'élimination urinaire, très irrégulière, rend le fait moins éclatant, mais cependant incontestable.

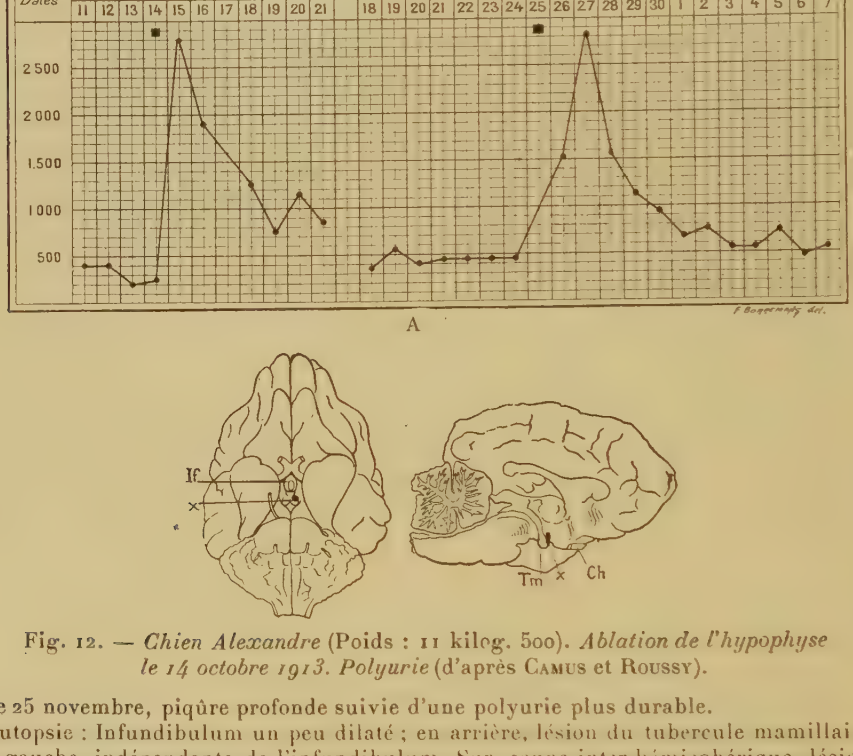


Fig. 12. — *Chien Alexandre* (Poids : 11 kilog. 500). *Ablation de l'hypophyse le 14 octobre 1913. Polyurie* (d'après Camus et Roussy).

Le 25 novembre, piqûre profonde suivie d'une polyurie plus durable.

Autopsie : Infundibulum un peu dilaté ; en arrière, lésion du tubercule mamillaire gauche, indépendante de l'infundibulum. Sur coupe inter-hémisphérique, lésion superficielle du tuber, pénétrant à 3 millimètres et lésant le tubercule mamillaire gauche. Dans l'hémisphère droit, lésion symétrique, mais plus discrète. Dans la selle turcique restait un petit fragment de lobe glandulaire vérifié au microscope. A, les courbes d'urines avec, en les jours des interventions. — B, base du cerveau avec infundibulum I.f. dilaté et, en x, la lésion. — C, hémisphère gauche avec, en x, la lésion superficielle intéressant le tubercule mamillaire Tm.

Il peut s'agir parfois d'une *polyurie passagère*, ne durant que quelques jours. D'autres fois, un *diabète insipide permanent* s'établit, qui dure des mois ou des années ; d'autres fois encore la polyurie semble évoluer par poussées successives.

(1) J. J. Gournay. La polyurie infundibulaire. *Th. Paris*, 1925.

J. J. Gournay et A. Le Grand. Diabète insipide infundibulaire et diabète sucré tubérien. *Annales de Médecine*, 1926.

La date d'apparition est variable, souvent précoce. Dans une expérience extemporanée, au cours de laquelle les urines étaient recueillies par cathétérisme urétéral, le débit urinaire avait triplé une demi-heure après l'intervention. Une telle polyurie peut avoir une durée très variable, quelques jours dans certains cas, des années dans d'autres (cinq ans chez un chien de Jean Camus et G. Roussy). Le taux en est souvent considérable, il n'est pas rare de voir le volume des urines décuplé et même bien au delà, surtout chez le chien. Les urines sont alors à peine colorées, d'autant plus claires d'ailleurs qu'elles sont plus abondantes. Le point cryoscopique s'abaisse et tend vers l'unité. La densité se modifie, les chiffres de 1.006, 1.004, 1.001 même ont été parfois notés. Jamais il n'y a d'albuminurie.

Fig. 13. — *Chienne Agrippine* (Poids : 7 kilog.) (d'après Camus et Roussy).

Ablation totale de l'hypophyse le 5 décembre. Pas de polyurie consécutive. On la sacrifie le 28 avril suivant. Autopsie : tige intacte, infundibulum intact; pas dilaté, même fermé ; cerveau absolument normal au niveau de la base et sur coupe inter-hémisphérique. Dans la selle, plus trace de tissu hypophysaire. A, Graphique des urines montrant l'absence de polyurie. B, Face interne du cerveau avec intégrité de l'infundibulum If, du chiasma Ch, et des tubercules mamillaires Tm.

Les causes susceptibles de modifier la polyurie ont été elles aussi étudiées. La privation d'aliments, la ponction sous-arachnoïdienne, les injections d'insuline, etc., n'ont aucune action sur la polyurie. En raison de son emploi thérapeutique dans certains diabètes insipides humains et de l'importance doctrinale que certains auteurs avaient attachée à son action, l'extrait hypophysaire et plus spécialement celui de lobe postérieur a fait l'objet de nombreuses recherches qui ont abouti à cette conclusion : l'action de l'extrait hypophysaire est inconstante chez l'animal et ne présente aucun caractère spécifique. Il importe d'ailleurs de distinguer dans les tentatives opothérapiques celles qui ont été faites aussitôt après une lésion expérimentale de la base de celles qui ont eu lieu au cours d'un diabète insipide permanent.

Il semble bien que lors de la polyurie aiguë, qui suit immédiatement la lésion infundibulo-tubérienne, les injections d'extrait hypophysaire, quels que soient leur mode de préparation et leur activité restent sans effet. Au contraire, dans la plupart des cas de diabète insipide permanent, une injection d'extrait de lobe postérieur produit parfois, et pendant quelques heures, une chute brusque de la diurèse. Mais celle-ci n'est qu'éphémère et les urines ne tardent pas à reprendre leur taux normal. L'oligurie

provoquée dans ces cas, n'est pas, toute proportion gardée, plus marquée que celle que déclanchent les mêmes injections sur l'élimination urinaire d'animaux normaux. Il semble ainsi difficile de parler ici d'action spécifique de l'extrait hypophysaire.

L'étude de la quantité d'eau ingérée, qui pouvait amener à des conclusions intéressantes sur les rapports respectifs de la polyurie et de la polydipsie, a retenu aussi l'attention et sur ce sujet les auteurs sont arrivés à des conclusions différentes.

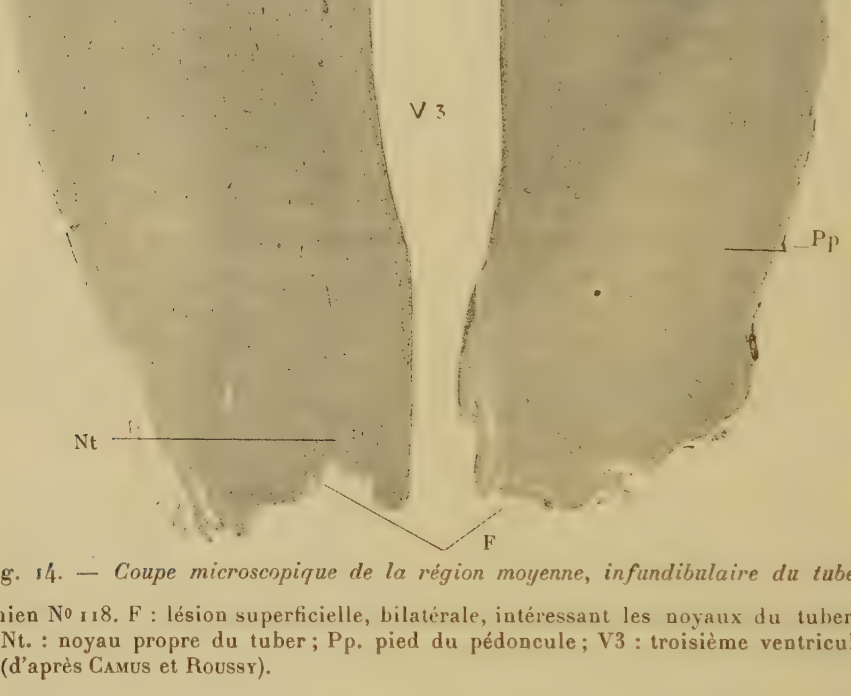


Fig. 14. — *Coupe microscopique de la région moyenne, infundibulaire du tuber*

Chien N° 118. F : lésion superficielle, bilatérale, intéressant les noyaux du tuber ; Nt. : noyau propre du tuber ; Pp. pied du pédoncule ; V3 : troisième ventricule (d'après Camus et Roussy).

Alors que Bailey et Bremer ont observé la polydipsie comme premier phénomène, Jean Camus et G. Roussy tiennent pour primitive la polyurie, qui peut même persister pendant les quelques heures qui suivent la suppression de toute boisson. D'ailleurs la polyurie survient parfois dans les quelques minutes qui suivent la lésion cérébrale et ne peut en ce cas être la conséquence de la polydipsie.

Les deux phénomènes évoluent-ils parallèlement par la suite ? — La question n'est pas encore suffisamment étudiée pour pouvoir justifier une conclusion définitive. Pour Jean Camus et Roussy, il n'y a pas de règle constante et, suivant les cas, le mécanisme de la régulation de la teneur en eau de l'organisme peut être ou ne pas être troublé.

L'étude du *mécanisme* de la polyurie expérimentale date de ces toutes dernières années. Il fallait d'abord déterminer la participation éventuelle du système nerveux rénal. Houssay et Romana, Bailey et Bremer, Jean Camus et J.-J. Gournay aboutirent à des conclusions analogues et ces derniers auteurs montrèrent que l'énervation suivie de l'alcoolisation du pédicule rénal n'empêchent pas la polyurie de se produire ou ne la font cesser, si elle existe déjà ; seule l'opinion de Lescke s'oppose aux précédentes.

L'étude du métabolisme de Nall n'a pas donné d'explications satisfaisantes. Ambard a imputé un abaissement du seuil de l'eau analogue à la chute du seuil du Nall, observé par de Meyer dans la polychlorurie expérimentale. Bailey et Bremer ont, d'autre part, remarqué qu'un supplément de Nall à la ration d'un animal polyurique a une action diurétique beaucoup plus marquée que chez l'animal normal, fait également constaté chez l'homme par Olhme.

Une série de recherches ont, par contre, amené Jean Camus et J.-J. Gournay à des résultats tout autres. Pour eux la cause de la polyurie est essentiellement un trouble du métabolisme des nucléo-protéides. Alors que la plupart des éléments éliminés par l'urine sont simplement dilués, d'importantes modifications s'observent dans l'élimination de l'acide urique (dosé par le procédé de Ronchèse) et des bases puriques autres que l'acide urique (dosées par la méthode de Haycraft-Denigès). Le premier diminue progressivement lorsqu'apparaît la polyurie et quand celle-ci a suffisamment augmenté, il devient impossible de mettre sa présence en évidence. La quantité de bases puriques est strictement proportionnelle à la quantité d'eau éliminée dans le même temps. L'augmentation peut être considérable et atteindre une proportion de 1 à 30 et même davantage. Parallèlement d'ailleurs les phosphates sont plus abondants. D'autres expériences de Jean Camus et J.-J. Gournay sont le corollaire de ces premières recherches. Elles ont montré, en effet, que l'injection sous-cutanée ou intraveineuse de bases puriques, provenant de l'hydrolyse d'acide nucléinique, détermine une polyurie semblable à celle que produit une lésion infundibulo-tubérienne. Ces faits, bien que laissant encore ouvert le débat, ont pu être contrôlés sur le terrain clinique par Jean Camus et J.-J. Gournay au cours de diabètes insipides, et par Kennaway chez le sujet normal. Ils ont été discutés par d'autres auteurs et dans un mémoire récent Ch. Kayser et Le Breton (1) apportent des résultats contraires à l'hypothèse de Camus et Gournay. La question reste donc à l'étude.

Entrevue par Aschner, la localisation nerveuse de la lésion qui détermine la polyurie devait être précisée d'une façon irréfutable par les travaux de Jean Camus et G. Roussy. Leurs premières communi-

(1) Ch. Kayser et Le Breton. Recherches sur le métabolisme des purines et le diabète insipide. *Annales de Phys. et de physico-chimie biologique*, t. II, n° 2, avril 1926.

cations (1913) incriminaient d'ailleurs déjà le rôle de la partie du diencéphale sus-jacente à l'hypophyse. Les traumatismes de la glande, son ablation totale ou partielle ne sont jamais suivis de polyurie s'ils n'intéressent pas la base du cerveau. Bien plus, on peut, chez le même animal, enlever en un premier temps la totalité de l'hypophyse et, lors d'une intervention ultérieure sur la base du cerveau, voir apparaître la polyurie. D'autre part, des expériences de contrôle ont montré que l'excitation d'aucun autre point de l'encéphale ne pouvait déterminer un semblable phénomène.

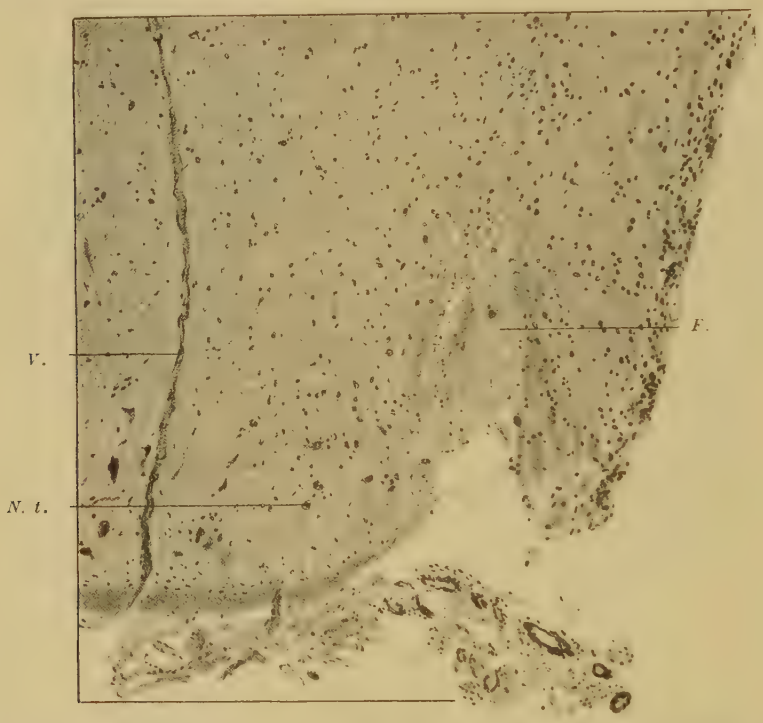


Fig. 15. — *Coupe microscopique du même chien 118, montrant le détail des lésions à un plus fort grossissement*

F. : foyer de destruction pénétrant dans le tuber ; *N. t.* : cellules du noyau propre, rares et altérées ; *V.* : vaisseau avec infiltrat périvasculaire (d'après Camus et Roussy).

C'était donc cette région opto-pédonculaire, formant le plancher du 3e ventricule, qu'il fallait rendre responsable. Camus, Roussy et Le Grand par des coupes sériées de la région parviennent encore à des précisions plus grandes. Examinant ainsi des cerveaux d'animaux polyuriques ou non, ils aboutirent à cette conclusion : lorsqu'il y a eu polyurie, il existe le plus souvent une lésion du tuber ; la lésion des autres noyaux est inconstante. Et, en effet, peu importe la profondeur de la lésion céré-

brale, seule l'atteinte de l'infundibulum est nécessaire puisque les noyaux propres sont là, superficiels et médians, et c'est d'ailleurs ce qui explique pourquoi, de tous les symptômes infundibulo-tubériens, la polyurie est le plus souvent rencontrée au cours des interventions portant sur la région hypophysaire.

Faits anatomo-cliniques. — Dès le début des recherches expérimentales, qui tendaient à déposséder l'hypophyse de sa fonction régulatrice sur

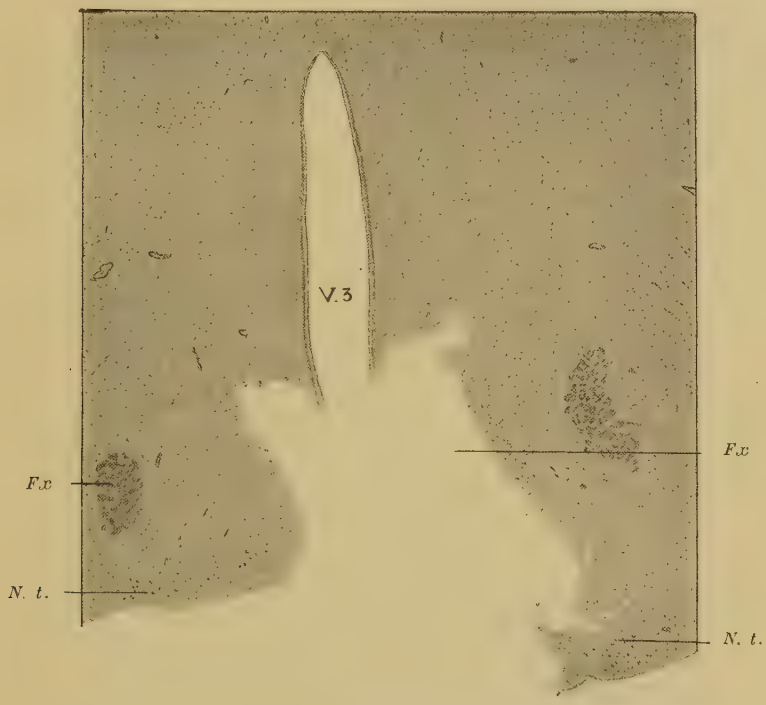


Fig. 16. — *Coupe microscopique de la région moyenne du tuber, au niveau de l'insertion de la tige et montrant le tuber déchiqueté*

(Chien 126). F : lésion irrégulière, à peine visible à l'œil nu et empiétant de chaque côté sur les noyaux propres du tuber *N. t.* ; *V3* : troisième ventricule ; *Fx* : fornix (d'après Camus et Roussy).

le métabolisme de l'eau — comme d'ailleurs sur la plupart de ses autres fonctions — les partisans de l'ancienne doctrine ont cherché à opposer les documents tirés de l'observation clinique aux résultats expérimentaux, obtenus chez les animaux.

C'est ainsi que Spiegel, Marañon, Biedl, Frank, Hirsch, Marburg, à l'appui d'observations anatomo-cliniques, demeuraient partisans de la théorie hypophysaire du diabète insipide. Ils ont objecté notamment que les faits tirés de l'expérimentation ne pouvaient pas être strictement mis

en parallèle avec les documents anatomiques et cliniques et que l'existence, chez l'homme, d'un centre végétatif diencéphalique, dont l'atteinte se traduirait par un diabète insipide, était loin d'être démontrée.

C'est qu'en effet pendant longtemps l'attention des auteurs était fort peu attirée vers un tel centre et que notamment l'anatomie normale des noyaux du tuber était restée, jusqu'à ces derniers temps,

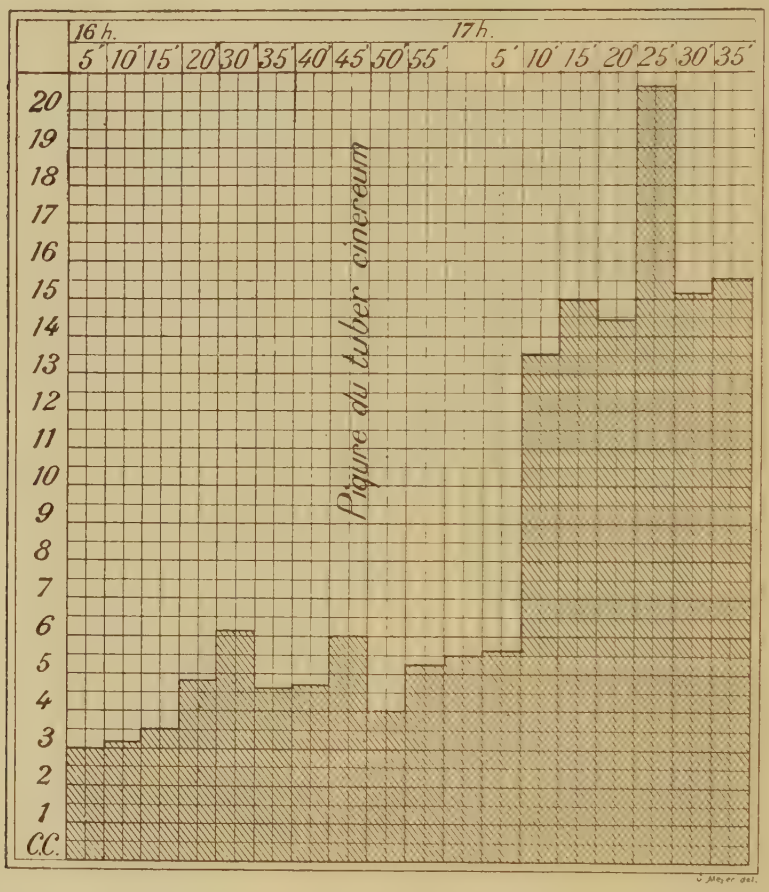


Fig. 17. — *Apparition précoce de la polyurie. L'urine des deux uretères a été recueillie de 5 en 5 minutes* (d'après J. J. Gournay).

fort mal connue. Cependant, à la suite des recherches de Camus et Roussy et même auparavant, certaines observations anatomo-cliniques étaient déjà venues plaider en faveur de l'origine tubérienne de la polyurie. Telle l'observation de Claude et Lhermitte, dans laquelle le syndrome polyurique était provoqué par une tumeur du 3e ventricule, avec intégrité de l'hypophyse. Telle également l'observation de Lereboullet, Cathala et Mouzon où il s'agissait d'infantilisme dit hypophysaire par

tumeur du 3e ventricule avec intégrité de l'hypophyse. Dans ces deux cas, l'infundibulum était complètement obturé par la tumeur, et cela sans retentissement sur la glande elle-même. On retrouve également dans la littérature une foule de cas de diabète insipide attribués à des lésions de syphilis ou de tuberculose basilaire ou à des lésions traumatiques de la région basilaire de l'encéphale.

Mais c'est à Lhermitte que revient le mérite d'avoir apporté la première observation anatomo-clinique indiscutable de diabète insipide par lésion des noyaux infundibulo-tubériens (*Soc. de Biol.*, 18 mars 1922); l'observation de Jean Camus, G. Roussy et Le Grand (*Soc. de Biol.*, 1er avril 1922), quoique moins démonstrative, doit en être rapprochée.

Cette conception est d'ailleurs presque unanimement acceptée aujourd'hui et à cet égard, la discussion qui eut lieu à Paris à la Troisième réunion internationale neurologique (1922) et au Deuxième congrès de l'Association des pédiatres (1923) marque une étape importante. Dès lors, les observations cliniques se sont multipliées et l'on trou-

Fig. 18. — *Enervation bilatérale des reins, suivie de lésion infundibulo-tubérienne — Chien* 250 (Poids 8 kilog. 500) (d'après Camus et Gournay).

Le 24-2-23. ▼ Incision lombaire bilatérale — énervation et alcoolisation des deux pédicules rénaux.

Le 2-3-23. ■ Abord de la base du cerveau par voie palatine. Lésion antérieure du tuber.

vera, dans les revues d'ensemble de Lhermitte (1), de Lereboullet (2), de Lortat-Jacob et Turpin (3), une série de faits qui plaident en faveur de l'origine infundibulo-tubérienne de la polyurie.

(1) J.-J. Lhermitte. La polyurie infundibulaire. *Ann. de Médecine*, t. XI, fév. 1922.

(2) P. Lereboullet. Les syndromes hypophysaires et épiphysaires en clinique infantile, Paris, 1924.

(3) Lortat-Jacob et Turpin. La polyurie essentielle ou diabète insipide vrai. *Annales de Médecine*, n° 6, p. 480, t. II.

III. — TROUBLES DU MÉTABOLISME DES HYDRATES DE CARBONE. — LA GLYCOSURIE

1. — **Glycosurie précoce et passagère.** — Caselli (1906) la détermina une seule fois chez le chien par l'ablation du lobe postérieur. Harvey Cushing, Gœtsch et Jacobson concluent, de fort nombreuses expériences, au rôle du lobe postérieur dans l'apparition du phénomène glycosurique.

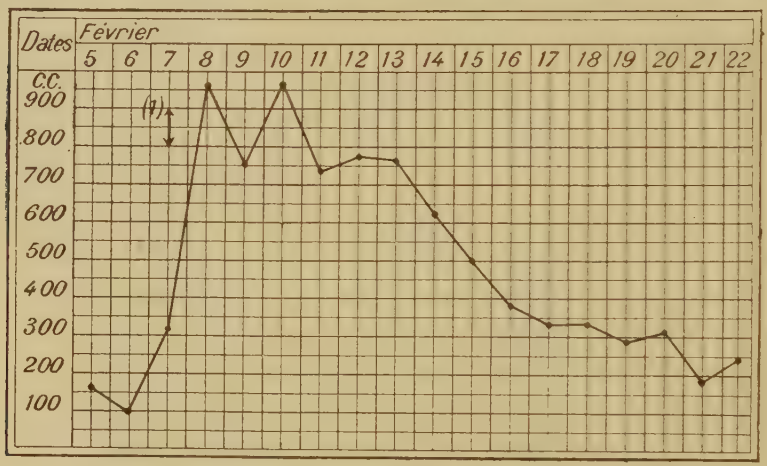


Fig. 19. — *Une injection sous-cutanée (en* ↕ *d'une solution de bases puriques fait apparaître une abondante polyurie* (d'après Camus et Gournay).

Pour eux les lésions de la tige hypophysaire ou les ablations du lobe postérieur créent temporairement une diminution de la tolérance aux hydrates de carbone et ils expliquent ainsi la glycosurie qui suit les interventions portant sur la région. Cette phase est rapidement suivie d'une seconde période caractérisée par une augmentation de la tolérance aux hydrates de carbone, qu'il est d'ailleurs possible d'atténuer par des injections d'extrait de lobe postérieur. Entre autres auteurs, Keeton et Becht, auxquels l'excitation électrique de la région hypophysaire a montré de l'hyperglycémie, arrivèrent à des conclusions analogues.

Tout autres furent les conclusions auxquelles aboutirent J. Camus et G. Roussy (1) (1914). Sur 45 interventions pratiquées par ces auteurs, la base du cerveau avait été lésée sur 6 animaux qui furent glycosuriques. Jamais la seule hypophysectomie totale ou partielle ne fut suivie de glycosurie. D'autre part, chez ces derniers, la tolérance aux hydrates de carbone fut constamment normale et ne fut modifiée par l'administration

(1) Camus et Roussy. La glycosurie hypophysaire. *Paris Médical*, avril 1914.

d'extraits de lobe antérieur, de lobe postérieur ou de glande totale. Ces conclusions confirmées ultérieurement par Bailey et Bremer, Houssay, en accord d'ailleurs avec les expériences d'Aschner reportent sur la substance nerveuse tout le rôle attribué au lobe postérieur, dans la détermination de la glycosurie dite hypophysaire.

Quoi qu'il en soit, hypophysaire ou nerveuse suivant les auteurs, cette glycosurie présente tous les caractères de celle qu'obtint Claude Bernard par la piqûre du plancher du 4e ventricule et qu'après lui Schiff et d'autres auteurs réalisèrent en lésant d'autres points de l'encéphale. D'apparition précoce, elle est essentiellement transitoire, ne dépassant jamais 24 ou 36 heures. Faut-il donc par analogie lui attribuer le même mécanisme qu'aux autres glycosuries nerveuses expérimentales ? Des expériences de Stewart et Rogoff plaident dans ce sens. — Ou bien au contraire, ces faits permettent-ils de soupçonner la présence d'un centre glyco-régulateur spécialisé dans le tuber cinereum, de ce *Zuckercentrum* que, bien hypothétiquement d'ailleurs, Loeb, en 1884, avait situé dans la substance nerveuse sus-jacente à l'hypophyse ? Cette dernière hypothèse trouve de solides arguments dans l'existence du diabète tubérien expérimental.

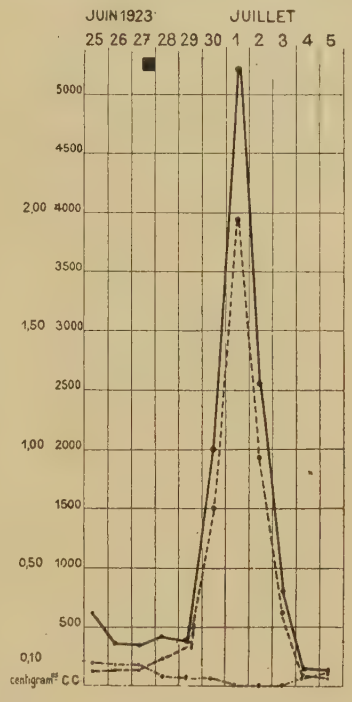


Fig. 20. — *Chien de 12 kilogr., soumis à un régime fixe* (350 gr. de viande, pain à discrétion) (d'après J.-J. Gournay).

——— Quantité d'urine en 24 h.
- - - - - - - - Bases puriques dosées par la méthode d'Haycraft-Denigès.
..... Acide urique dosé par la méthode de Ronchèse.
En ■, lésion infundibulo-tubérienne.

2. — **Glycosurie tardive et prolongée ; le diabète tubérien.** — En 1922, Jean Camus, J.-J. Gournay et A. Le Grand (1), puis en 1925, A. Le Grand, décrivent chez le lapin une glycosurie tubérienne de durée et d'intensité tout différentes ; le « diabète sucré tubérien » constitue en effet le premier exemple de lésion nerveuse déterminant une glycosurie tardive et de longue durée.

La glycosurie observée est tardive. Apparaissant en moyenne vers le

(1) Camus, Gournay et Le Grand. Diabète sucré expérimental. *C. R. Ac. des Sciences*, 9 juillet 1923. Diabète sucré par lésion nerveuse. *Presse médicale*, 25 février 1925.

A. Le Grand. Les glycosuries tubériennes. *Thèse Paris*, 1925.

15e jour, elle est prolongée (elle dura dans un cas 56 jours) et variable dans son abondance (de quelques grammes à 70 grammes par litre). Parfois la polyurie coexiste avec la glycosurie.

L'étude macroscopique des pièces chez les animaux montra que, dans tous les cas positifs, le tube de verre introduit dans le crâne émergeait au niveau du tuber ou de sa périphérie. Il en était plus ou moins éloigné dans les cas négatifs. La destruction de l'hypophyse, observée chez certains n'était nullement corrélative de la présence ou de l'absence de glycosurie. L'étude microscopique de ces cerveaux de lapin a montré,

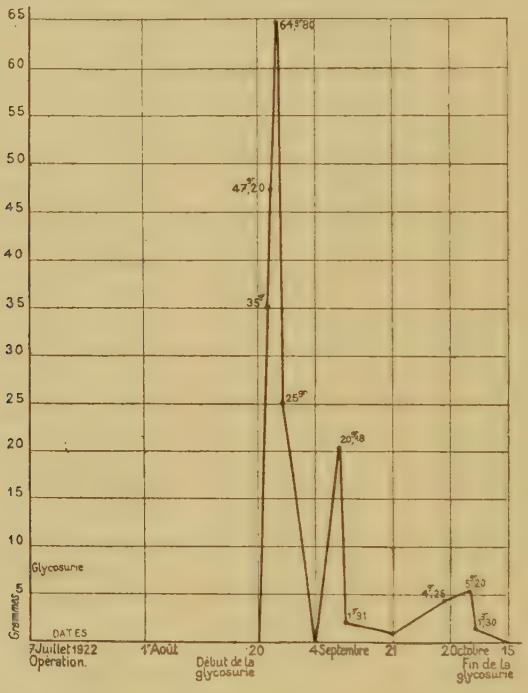


Fig. 21. — *Glycosurie de cinquante-six jours s'installant chez un lapin quinze jours après la piqûre du tuber cinereum* (d'après André Le Grand).

dans les cas de diabète, une lésion constante de l'un ou de l'autre des noyaux paraventriculaires ; par contre, dans les cas négatifs, ces noyaux étaient indemnes (A. Le Grand).

Ce diabète sucré tubérien expérimental, qui s'accompagne d'hyperglycémie (J.-J. Gournay et A. Le Grand), est-il la conséquence de l'excitation ou de la destruction d'un centre? Cette dernière hypothèse semble la plus vraisemblable et il paraît y avoir un certain rapport entre la durée et l'intensité du phénomène et l'étendue de la lésion nucléaire.

On connaît d'autre part des faits qui semblent établir un lien entre la glycorégulation et les centres tubériens. Le noyau paraventriculaire subirait des altérations importantes chez l'animal pancréatectomisé (Urechia

et Nitescu) (1) ; il dégénérerait après la piqûre diabétique bulbaire (Lewy et Dresel) (2) ; la glycémie augmenterait après les interventions sur la région hypophyso-tubérienne (Sachs et Macdonald) (3).

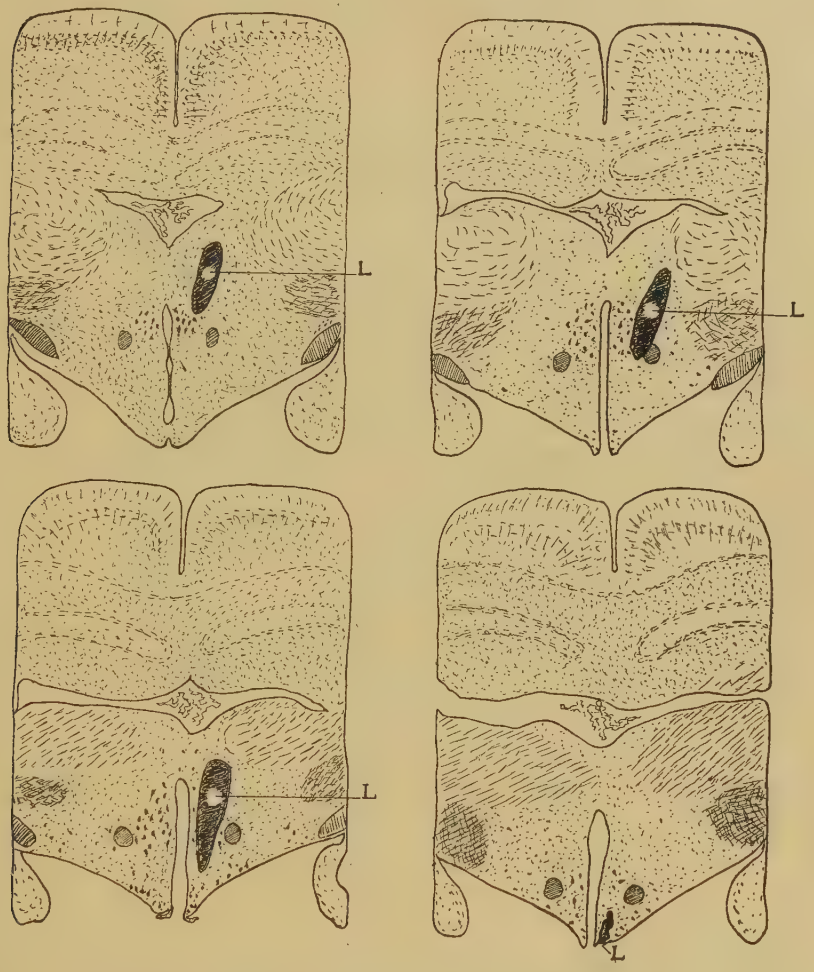


Fig. 22 (demi-schématique). — *Coupes vertico-frontales du tuber d'un lapin ayant présenté de la glycosurie* (d'après Jean Camus, J.-J. Gournay et A. Le Grand).

En L. la lésion qui détruit le noyau paraventriculaire

(1) C.-I. Urechia et I. Nitescu (de Bucarest). Le rôle des noyaux du tuber cinereum dans le diabète expérimental. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, t. 43, 3e série, séance du 17 février 1925, n° 7.

(2) Lewy et Dresel. *33e Congrès allemand de médecine*. Wiesbaden, 18-21 avril 1921.

(3) E. Sachs et Macdonald. La glycémie dans les lésions hypophysaires et infundibulaires expérimentales. *Archives de Neurologie et de Psychiatrie* (Chicago), t. 12, n° 3, mars 1925.

Ainsi, du point de vue expérimental, la question des rapports entre les noyaux du tuber d'une part et la glycosurie d'autre part, semble établie, du moins chez certains animaux comme le lapin. Mais il est évident que nombre de points restent encore à éclaircir avant de pouvoir affirmer si oui ou non l'hypophyse intervient, pour une part, dans le métabolisme des hydrates de carbone.

La même obscurité règne encore en ce qui concerne la pathogénie des syndromes glycosuriques hypophysaires ou tubériens chez l'homme. On sait que, dès 1884, Loeb avait relevé la coïncidence de la glycosurie et des tumeurs de l'hypophyse et que Pierre Marie montrait, deux ans plus tard, que le diabète sucré faisait souvent partie du tableau symptomatique de l'acromégalie. La même observation fut faite en 1904 par Launois et Roy chez les géants acromégaliques.

Quant au mécanisme de cette glycosurie, Loeb émettait déjà l'hypothèse qu'il s'agissait non pas d'un trouble de la sécrétion interne de l'hypophyse, mais bien d'une action élective, exercée par la tumeur sur un centre glycogénique situé au voisinage de l'hypophyse, peut-être au niveau du tuber cinereum. Et les nombreux faits de tumeurs du 3e ventricule, sans lésion de l'hypophyse, publiés dans la littérature depuis cette époque, prouvent d'une façon évidente qu'il existe une glycosurie tubérienne en dehors de la glycosurie hypophysaire, dont d'ailleurs la nature, pour certains auteurs, reste encore discutable.

Quant au rôle joué par les centres tubériens dans le déterminisme du diabète sucré, c'est là une question qui est encore à l'étude et sur laquelle il n'existe pas, à notre connaissance, de documents dignes d'être retenus.

IV. — TROUBLES DU MÉTABOLISME DES GRAISSES ET DES FONCTIONS SEXUELLES LE SYNDROME ADIPOSO-GÉNITAL

Harvey Cushing a montré en 1910, que, chez l'animal, l'ablation du lobe postérieur, moins peut-être que la section de la tige hypophysaire, pouvait créer, en même temps que d'autres troubles dystrophiques, un syndrome adiposo-génital, tel que celui qu'ont décrit chez l'homme Babinski et Frœhlich. Ces résultats furent confirmés par Blair Bell ; mais Ascoli et Legnani (1) n'observèrent le fait que chez quelques animaux jeunes. Aschner, qui obtint des résultats analogues, fut le premier peut-être à attirer l'attention sur le rôle de la partie du diencéphale sus-jacent à

(1) Ascoli et Legnani. Des altérations consécutives à l'ablation de l'hypophyse. *1er Congrès International de Pathologie*, Turin, octobre 1921.

l'hypophyse, ce qui lui valut d'ailleurs de violentes critiques de la part de Biedl.

Par la suite, les résultats produits par l'ingestion d'extraits du lobe antérieur ou de téthéline isolée par Brailsford Robertson semblèrent plaider en faveur de l'action de l'hypophyse sur le métabolisme des graisses. Des troubles de ce métabolisme ne sont-ils pas au premier plan du tableau de la cachexie hypophyséoprive que, depuis Paulesco, on s'est plu à décrire?

Les expériences de Jean Camus et G. Roussy, confirmées ensuite par

Fig. 23. — Foyer de ramollissement, par artérite, détruisant à gauche les noyaux paraventriculaires et propres du tuber chez un diabétique glycosurique (obs. de Lhermitte et Rœder).

les travaux de Houssay et ceux de Bailey et Bremer, montrent la part prise par les centres infundibulo-tubériens dans l'établissement du syndrome adiposo-génital. Des expériences poursuivies par ces auteurs les ont amenés à des conclusions qui semblent actuellement prévaloir. Nombre de chiens, auxquels avait été faite une lésion expérimentale du tuber cinereum, l'hypophyse étant complètement respectée, ont présenté un syndrome adiposo-génital typique. Chez quelques uns, l'augmentation de poids s'est produite avec une rapidité surprenante, tel ce chien de Camus et Roussy dont le poids est passé en 3 semaines de 18 à 27 kilogrammes et cet autre de 11 à 15 kilogrammes dans le même temps.

Il est d'ailleurs à remarquer que, dans bien des cas, les modifications morphologiques des animaux en expérience prennent une importance

beaucoup plus grande que l'accroissement de leur taille. Souvent des animaux qui semblaient très obèses, avec une région lombaire très élargie, n'avaient augmenté que de 1/4 ou 1/5 de leur poids.

Chez ces animaux, l'autopsie montrait cependant un pannicule adipeux très infiltré de graisse. Livon (1909) avait d'ailleurs noté un phénomène semblable chez un chien devenu obèse à la suite d'une dégénérescence de tout l'organisme causant une diminution de sa densité.

En même temps que l'*obésité*, on observe souvent d'importantes modifications du côté des *organes génitaux* : arrêt de développement s'il s'agit d'animaux jeunes, régression s'il s'agit d'adultes. Des chiens à tuber lésé ont été mis, par J. Camus et J. Roussy, en présence de chiennes en rut, Lorsque les testicules étaient très atrophiés, le chien manifestait

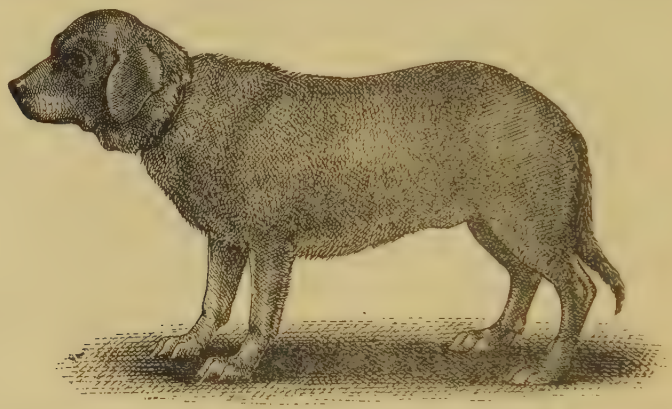


Fig. 24. — *Chien présentant un syndrome adiposo-génital à la suite d'une lésion expérimentale de la région infundibulo-tubérienne.* Opéré le 18 février 1919, par Jean Camus et G. Roussy, alors qu'il pesait 14 kg. 500, il a atteint en juillet 1923 le poids de 33 kilogr.

une indifférence complète. Parfois l'érection se produisait sans qu'on puisse constater d'éjaculation. Dans d'autres cas aucun spermatozoïde ne put être mis en évidence dans le sperme. Chez les femelles, l'atrophie vulvaire fut notée. Des chiennes ont été opérées sans que rien n'ait manifesté la période de rut. Certaines, couvertes par des chiens, ont avorté ; d'autres sont mortes et l'on a trouvé les cornes utérines remplies de débris putrilagineux. Jamais, malgré de nombreuses tentatives, on ne put obtenir de mise-bas normale chez de tels animaux.

Les examens histologiques de Bailey et Bremer, ont révélé l'arrêt absolu de la spermatogénèse chez des chiens par eux opérés. Camus et Roussy, sur les ovaires ou les testicules de leurs animaux opérés, ont fait les mêmes constatations.

A ces deux symptômes : obésité, atrophie génitale, s'associe souvent la polyurie, mais ces différents éléments peuvent être provoqués isolé-

ment et le syndrome peut être primitivement ou secondairement dissocié (Jean Camus, G. Roussy et J. J. Gournay). Ce fait s'oppose à l'hypothèse émise par certains auteurs qui ne voient dans l'obésité qu'une manifestation secondaire à un désordre testiculaire ou ovarien primitif. A vrai dire nous ne savons rien du mécanisme intime de ce phénomène et il est difficile, en l'état actuel de nos connaissances, d'interpréter des résultats, tels que ceux de Jean Camus et J. J. Gournay qui ont vu, au cours d'un syndrome adiposo-génital expérimental typique, datant de plusieurs années, les testicules atteindre en quelques semaines leur développement normal, sous l'influence de l'opothérapie thymique intensive, laquelle n'eut d'ailleurs aucune influence sur l'obésité. Certes l'obésité peut être provoquée par des lésions de centres tubériens voisins de ceux que nous avons vu produire des troubles de la glycorégulation et il n'est pas interdit de l'imaginer. D'autre part des recherches récentes ont mis en évidence, nous le verrons, l'existence dans le tuber cinereum de centres thermo-régulateurs importants dont la destruction transformerait les animaux à température constante en poïkilothermes. Faut-il, avec Bremer, en rapprocher la notion admise par les cliniciens de la température subnormale des obèses dits hypophysaires? De tous ces faits ou hypothèses, un seul semble dès aujourd'hui bien établi : l'existence d'un centre cérébral présidant au métabolisme des graisses et aux fonctions génitales.

Ici encore *les documents anatomo-cliniques* sont venus modifier la conception première du syndrome adiposo-génital, décrit par Babinski et Frœhlich. Alors que primitivement la cause première de ce syndrome était systématiquement attribuée à l'existence d'une lésion hypophysaire, on sait aujourd'hui que les tumeurs primitives de la base du cerveau, du 3e ventricule en particulier, peuvent le déterminer en dehors de toute atteinte hypophysaire.

L'observation princeps de Lereboullet, Mouzon et Cathala (1) est absolument démonstrative à cet effet et marque une date importante dans l'histoire clinique du syndrome adiposo-génital. On retrouve d'ailleurs, dans la littérature médicale, toute une série de faits dans lesquels le syndrome adiposo-génital a succédé à des lésions de la base du cerveau : tumeurs, méningites syphilitiques, tuberculeuses ou post-encéphalitiques, et dans la plupart de ces observations, l'intégrité de l'hypophyse a pu être contrôlée anatomiquement et histologiquement.

(1) Lereboullet, Cathala et Mouzon. Infantilisme dit hypophysaire du 3e ventricule. Intégrité de l'hypophyse. *Revue neurologique*, n° 2, 1921.

V. — TROUBLES DE LA MORPHOGENÈSE

A. — *TROUBLES DE LA MORPHOGENÈSE CHEZ LES AMPHIBIENS*

L'étude expérimentale de l'hypophyse chez les amphibiens mérite une étude spéciale. Si elle a peu préoccupé les physiologistes d'Europe, elle a fait dans le Nouveau Monde l'objet de très nombreuses recherches.

Animaux en croissance, larves. — Un fait semble être bien établi par les recherches de B. M. Allen (1), P. E. Smith (2), W. J. Atwell (3). On obtient constamment chez le têtard de 4 millimètres, par ablation de l'ébauche hypophysaire, l'arrêt de la croissance, la persistance de l'organe graisseux, l'absence de métamorphose, une atrophie de la thyroïde et de la corticale surrénale, en même temps que la décoloration des téguments qui prennent des reflets argentés. En effet, dit-il, la seule intervention sur l'hypophyse a comme conséquence normale l'absence de différenciation des parois de l'infundibulum du têtard. Nous verrons plus loin que chez les mammifères, la seule lésion de ce point de la base du cerveau suffit à déterminer des troubles de la croissance et du développement.

Allen et Smith ont montré d'autre part que l'administration à des têtards, ainsi rendus albinos, d'extrait de lobe antérieur, les faisait grandir leur taille atteignant et même dépassant celle des têtards normaux. Le nanisme pourrait ainsi être interprété comme dû à l'absence d'une hormone sécrétée par le lobe antérieur de l'hypophyse.

L'albinisme résulterait d'un processus analogue. Smith en greffant soit un fragment de peau d'un têtard albinos à un têtard sain, soit en faisant l'expérience inverse, note que très rapidement la peau, nouvellement transplantée, prend les caractères de celle du sujet sur lequel on l'avait greffée. La pigmentation de la peau du têtard hypophysectomisé peut être rétablie par une greffe de la *pars intermedia* (Allen) ou par immersion de la peau dans une émulsion de cette partie de la glande. Les extraits de lobe postérieur, tant que dure leur administration, semblent avoir une action analogue.

Des expériences de greffe faites par Allen et Swingle apportent encore plus de poids à ces expériences. On peut, chez les têtards, annihiler les effets de l'hypophysectomie par la greffe des différentes parties de la grenouille adulte, greffe qui se fait dans un sac lymphatique ou dans le péritoine. La greffe du lobe antérieur accélère la croissance et la métamorphose de têtards normaux ; elle l'ébauche chez les têtards hypophysectomisés. La greffe de la *pars intermedia* rétablit la pigmentation

(1) B. M. Allen. *Science*, 1920, 52, 274.
(2) W. J. Atwell. *Science*, 1919, n° 49, *Journal Exp. Zool.*, 1921.
(3) P. E. Smith. *Am. Anat.*, *Memoire*, 1910, n° 11.

des têtards hypophysectomisés, comme elle exagère celle des têtards normaux. La greffe du lobe postérieur produit une sorte de dessèchement des larves dû à une diurèse excessive (Swingle) (1) ou à une contraction musculaire généralisée (Allen).

Chez des salamandres métamorphosées, Uhlenhuth (2) a réussi à produire des sujets géants en les alimentant exclusivement de lobe antérieur.

Animaux adultes. — L'ablation de l'hypophyse provoque le noircissement du crapaud (L. Guisti et B. A. Houssay) (3). Mais une lésion périhypophysaire, l'hypophyse étant respectée, a un effet identique. Cette modification cutanée n'est pas entravée par l'administration d'hypophyse de bœuf. D'autre part l'hypophysectomie détermine l'avortement chez la femelle ovée ; 24 ou 48 heures après l'opération sont émis des rubans gracieux contenant des œufs en quantité innombrable. Les mâles sacrifiés un mois et demi après l'opération présentent des testicules diminués du tiers ou de la moitié.

De toutes ces expériences chez des animaux inférieurs, il ressort des résultats assez concordants suivant qu'on s'adresse à un sujet en état de croissance ou à un sujet adulte. Ces résultats paraissent suffisamment constants pour être retenus et pour faire admettre que, chez les batraciens du moins, le rapport entre la croissance et l'hypophyse semble démontré, du point de vue expérimental.

B. — *TROUBLES DE LA MORPHOGENÈSE CHEZ LES MAMMIFÈRES*

Ascoli et Legnani ont vu après l'ablation de l'hypophyse, s'établir des troubles importants de la morphogenèse. Les animaux, opérés en période de croissance, présentaient constamment une inhibition complète de leur développement, un retard de l'ossification et de la dentition. Les os étaient plus transparents et plus pauvres en chaux, parfois déformés et sujets à des fractures spontanées. La forme générale de l'opéré, ramassée et disproportionnée, différait de celle du témoin au point de le faire croire de race différente. Il existait en plus de l'adipose et de l'atrophie génitale.

Pour Ascoli et Legnani, ces modifications sont la résultante des liens étroits qui relient l'hypophyse aux autres glandes à sécrétion interne. A l'autopsie de leurs animaux, les auteurs ont constamment trouvé la rate

(1) Swingle. *Journal of Exp. Zool.*, 1921, 34.

(2) Uhlenhuth. Further facts regarding the influence of feeding of the anterior lobe of hypophysis on the rate of growth and the size of Amblyostoma byrinum. *Studies Rockfeller Institute for med. Res.*, t. XLIV, pp. 37-47, 1923.

(3) L. Guisti et B. A. Houssay. *Ass. Med. Argentina Soc. Biol.*, XXXVI, 283-287, juillet 1923.

fibreuse d'aspect et dépourvue de corpuscules de Malpighi. Dans le thymus, très petit, la lobulation est peu accusée, les éléments lymphoïdes sont rares, la différenciation entre l'écorce et la moelle est peu marquée ; on note de la prolifération conjonctive et des corpuscules de Hassal très nombreux et confluents. L'épithélium de la thyroïde est aplati, les parois épithéliales vésiculaires sont minces, la glande ne contient guère d'amas cellulaires pleins. Enfin dans les surrénales, la zone corticale n'est composée que d'une seule variété de cellules claires, contenant des boules de graisse ou de lipoïde.

Aschner, comme Ascoli et Legnani, constate chez les animaux en expérience des troubles du développement, mais ces troubles ne lui semblent apparaître que quand la base du cerveau a été lésée volontairement ou non, en même temps qu'était faite l'hypophysectomie. Ces cas s'accompagneraient constamment d'une diminution des échanges respiratoires.

Jean Camus et Roussy n'ont pu retrouver de semblables faits. Ils n'ont jamais vu, chez des chiens ou des chats adultes, de modifications du squelette, soit après hypophysectomie totale ou partielle, soit après lésion du tuber ou de l'infundibulum. En vain furent tentés des essais de compression lente de la région ; et des séries d'interventions ont été pratiquées sur plusieurs animaux, sans qu'il fût possible de les trouver, même après plusieurs mois, différents des témoins. Chez des animaux jeunes, de même portée, les ablations hypophysaires ou les lésions tubériennes n'ont donné aucun résultat.

Et dans leur rapport de 1922, Camus et Roussy concluaient ainsi :

« Il ne nous est pas possible de tirer de conclusions nettes sur ce point des lésions expérimentales de la base du cerveau. Il faut, pour résoudre ce problème, élever pendant des mois des chiens de même portée, les garantir contre les accidents, les maladies intercurrentes ; jusqu'à présent, sauf dans quelques cas insuffisants, à notre sens, nos recherches n'ont pas été satisfaisantes. Les travaux antérieurs aux nôtres ne sont pas concordants sur ce chapitre. »

La question des rapports de la morphogenèse avec l'hypophyse ou la région infundibulo-tubérienne n'est pas établie d'une façon précise sur le terrain expérimental et appelle de nouvelles recherches.

Chez les invertébrés, comme chez les vertébrés, elle a par contre fourni des données intéressantes.

C. — *TROUBLES DE LA MORPHOGENÈSE CHEZ L'HOMME*

L'acromégalie décrite en 1886 par Pierre Marie comme une « hypertrophie singulière, non congénitale des extrémités supérieures, inférieures et céphalique » fut attribuée, dès cette époque, à une lésion de l'hypophyse : hyper ou hypoactivité suivant les auteurs. Mais les cliniciens ont

opposé, pendant longtemps, des objections à l'origine hypophysaire de la maladie de Pierre Marie.

Il existe, a-t-on dit, des observations d'acromégalie dans lesquelles l'hypophyse serait anatomiquement et histologiquement intacte et inversement on voit des tumeurs analogues à celles observées chez les acromégales qui n'ont produit aucune modification du squelette.

Voici comment, d'après Roussy (1), on peut envisager la question des rapports des tumeurs de l'hypophyse avec l'acromégalie.

1° *L'acromégalie est-elle toujours causée par une tumeur de l'hypophyse?* — A cette question, on doit répondre par l'affirmative. Les divergences à ce sujet tiennent en partie à ce que l'on ne s'entend pas d'une façon précise sur le terme de « tumeur de l'hypophyse » d'une part et, aussi sur ce qu'on doit entendre sous le nom de « syndrome acromégalique ».

Les observations de soi-disant acromégalie, sans tumeur de l'hypophyse, vérifiées à l'autopsie, méritent en effet d'être sérieusement discutées; il s'agit là de pseudo-acromégalie (syringomyélie, cheiromégalie par exemple), ainsi que l'a bien montré Pierre Marie et de nombreux auteurs après lui. Quant à la cause de l'acromégalie, elle ne réside pas dans un hyperfonctionnement simple de la glande, mais bien dans un hyperfonctionnement vicié par le néoplasme, c'est-à-dire dans un dysfonctionnement du lobe glandulaire.

2° *Toute tumeur de l'hypophyse détermine-t-elle l'acromégalie?* — Il est hors de doute que non et qu'il existe de nombreux cas de tumeurs de l'hypophyse sans acromégalie. De nombreuses hypothèses ont été émises pour expliquer ces faits négatifs.

C'est ainsi qu'on a invoqué l'âge du malade, la durée de l'évolution de la tumeur ; on a pensé par exemple que chez le vieillard la néoformation hypophysaire peut avoir été arrêtée, dans son développement, par la mort du malade, si bien que les troubles acromégaliques n'ont pas eu le temps d'apparaître.

On a incriminé également le système hypophysaire accessoire, sphénoïdien ou pharyngé, qui aurait été trouvé lésé dans quelques cas où l'hypophyse n'était pas altérée ; mais ce sont là des faits exceptionnels.

Roussy pense que la solution du problème réside dans la plus ou moins grande étendue de la tumeur par rapport au lobe glandulaire. L'examen microscopique sur coupes sériées de quatre cas de volumineuses tumeurs de l'hypophyse, non accompagnée d'acromégalie, lui a montré en effet la persistance, à la périphérie de la tumeur, d'une zone de tissu hypophysaire sain, en état d'hyperplasie. Ces constatations, que seules les coupes

(1) G. Roussy. Les tumeurs de l'hypophyse, leurs rapports avec l'acromégalie. *Congrès International de Pathologie*, Turin, 1911 et *Revue Neurologique*, n° 12, 30 juin 1912, p. 817.

sériées permettent de mettre en valeur, donnent l'explication de l'absence de phénomènes acromégaliques qui exigent vraisemblablement une transformation néoplasique complète ou sub-complète de tout le tissu hypophysaire.

Dans des travaux récents poursuivis dans le service du Harvey Cushing à Boston, Percival Bailey, M. Dott et Léo M. Davidoff (1) viennent d'apporter, sur cette question, des données suggestives.

L'examen d'un très grand nombre de tumeurs de l'hypophyse (62) accompagnées ou non de syndrome acromégalique, les a conduits aux conclusions suivantes.

L'étude anatomo-clinique des adénomes de l'hypophyse, du point de vue histologique, peut être divisées en trois variétés qui répondent chacune à un syndrome clinique plus ou moins bien défini.

Le syndrome acromégalique correspond à l'adénome chromophile, le syndrome de dyspituitarisme à l'adénome chromophobe et le syndrome mixte à un adénome du type mixte.

En ce qui concerne l'action physiologique sur l'accroissement des membres, il semble incontestable que ce sont les cellules éosinophiles qui jouent le rôle principal. Cette opinion d'ailleurs est conforme à celle que soutenait autrefois Erdheim.

Ainsi l'acromégalie se ramène toujours à un dysfonctionnement du lobe antérieur de l'hypophyse et se trouve réalisée par une variété spéciale de tumeurs de ce lobe : les adénomes à cellules éosinophiles.

Ces données se précisent sur le terrain expérimental, puisque Cushing et Davidoff ont pu reproduire chez l'animal le gigantisme et l'acromégalie en injectant des extraits d'hypophyse néoplasique. Ce sont là des expériences tout à fait intéressantes et qu'il y aurait lieu de reprendre et de contrôler sur une grande échelle.

En ce qui concerne les rapports entre le *gigantisme*, le *nanisme* et l'hypophyse, la question est moins avancée que pour l'acromégalie ; mais il n'en est pas moins vrai que la foule des documents anatomo-cliniques recueillis jusqu'ici plaide nettement en faveur des rapports intimes entre les lésions hypophysaires d'ordre néoplasique d'une part et les troubles du squelette, gigantisme ou nanisme d'autre part.

Pour le *gigantisme*, si l'on en reste encore à la formule de Brissaud et Meige pour laquelle « l'acromégalie est le gigantisme de l'adulte et le gigantisme l'acromégalie de l'adolescent (1895) » il n'en reste pas moins que sa pathogénie est encore obscure, et ceci en raison même de l'association fréquente de l'acromégalie avec le gigantisme.

Les mêmes réserves s'imposent à propos du *nanisme* et de l'*infantilisme* hypophysaire étudiés par Burnier, Souques et Stéphen-Chauvet.

(1) Percival Bailey, M. Dott. Hypophyseal adenomata. *The British Journal of Surgery*, vol. XIII, n° 50, 1925.
Percival Bailey et Léo M. Davidoff. *The American Journal of Pathology*, vol. I, n° 2, mars 1925.

VI. — TROUBLES DE LA FONCTION HYPNIQUE

Le rôle du diencéphale dans la fonction hypnique est aujourd'hui démontré tant par la clinique et l'anatomie pathologique que par l'expérimentation. Il a fait récemment l'objet d'une importante étude de Lhermitte et Tournay (1), à laquelle nous ferons de larges emprunts.

C'est à Mauthner que revient le mérite d'avoir le premier, en 1890, attiré l'attention sur le rôle des centres mésencéphaliques dans le sommeil, en notant la fréquence de l'association de la narcolepsie aux paralysies oculaires. Pour cet auteur « la nona (qui n'est autre que l'encéphalite épidémique) s'accompagnait de lésions, qui devaient siéger dans la substance grise centrale où se trouvait un centre régulateur du sommeil ».

Les grandes épidémies modernes d'encéphalites épidémiques devaient montrer le bien-fondé de cette hypothèse, bien que la diffusion habituelle des lésions trouvées aux autopsies restreigne singulièrement le nombre de cas favorables à cette étude. Dans une observation récente et particulièrement démonstrative, Holzer a décelé l'existence d'un foyer de sclérose assez étendu, siégeant dans la région nigérienne d'une part, la région grise périsylvienne et la partie ventrale du ventricule moyen de l'autre.

Les arguments apportés par l'étude des tumeurs ont été longtemps considérés comme favorables à la théorie hypophysaire du sommeil, mais aujourd'hui, à l'exception de Salmon (de Florence), la plupart des auteurs admettent que l'hypersomnie, qui accompagne les néoplasies hypophysaires, résulte de la compression ou de l'envahissement de la substance grise de la base du cerveau. C'est dans ce sens que plaident les observations de tumeurs avec hypersomnie rapportées par Claude et Lhermitte, — A. Thomas, Jumentié et Chausseblanche, — Guillain, Bertrand et Périsson, — Souques, Baruk et Bertrand, etc...

Plus intéressantes et plus démonstratives encore sont les observations d'hémorragies ou de ramollissement cérébral, avec vérification anatomique, rapportées par Pette, Lucksch et Adler. On pourrait y joindre celles de Lhermitte et Jacques Toupet où l'hypersomnie, apparue avec la lésion, disparaît ou régresse avec elle.

L'observation de Pette (1923) a trait à un alcoolique, qui présenta une ophtalmoplégie brusque, complète à droite et incomplète à gauche, avec hypersomnie, et dont l'autopsie révéla un foyer de ramollissement situé dans le pédoncule cérébral, entre la substance noire et l'aqueduc sylvien, épargnant le noyau rouge à droite et intéressant celui du côté opposé,

(1) J. J. Lhermitte et Tournay. Le sommeil normal et pathologique. Rapport à la 8e Réunion Neurologique internationale *in Revue neurologique*, juin 1927.

pour se continuer dans le thalamus gauche opposé, jusqu'à la ligne médiane.

Dans le cas de Lucksch, un foyer embolique d'origine endocarditique, qui s'était manifesté par de l'hypersomnie, détruisait la substance grise de la partie postérieure du ventricule moyen et intéressait également la paroi de l'aqueduc sylvien dans sa partie moyenne. De petits prolongements s'étendaient au noyau interne du thalamus, ainsi qu'au tubercule quadrijumeau droit.

Adler, dans une observation analogue, constate un ramollissement embolique de la substance grise du 3e ventricule.

C'est dans la région toute voisine de la calotte pédonculaire que Van Bogaert put localiser une lésion ayant déterminé l'hypersomnie associée à une hémiplégie gauche avec paralysie du facial et du pathétique droits et avec myoclonie.

Tous ces faits d'ordre anatomo-clinique viennent de trouver leur première confirmation dans le domaine expérimental. S'appuyant sur cette notion nouvelle de Cloetta et Thomann qui attribuent le sommeil, à l'influence sur les centres hypnogènes, de l'ion calcium, en excès dans le sang, Demole a poursuivi chez le chat, d'intéressantes recherches. A l'aide d'une solution faible et colorée de calcium, injectée au moyen d'une fine aiguille au niveau de la substance grise de la base du cerveau, il obtient un sommeil qui a tous les caractères du sommeil naturel. La profondeur et la durée du sommeil étaient proportionnelles à la quantité de Ca injectée. Celui-ci n'est point obtenu lorsque l'injection est faite en tout autre point du cerveau. Si on remplace la solution de Ca par une solution de K, on déclanche au contraire chez l'animal une agitation manifeste.

La zone sensible délimitée par les expériences de Demole comprend essentiellement l'infundibulum. Elle s'étend depuis la lame terminale et le recessus préchiasmatique jusqu'aux corps mamillaires, en arrière; latéralement ses limites, qui dessinent la silhouette d'un cœur de carte, ne débordent pas les noyaux latéraux du tuber. En haut, Demole pense qu'elle ne dépasse pas la région sous-thalamique.

Ces études, encore récentes, demandent bien entendu à être reprises sous une plus grande échelle. Si elles se confirment, elles apporteront la preuve expérimentale de l'existence de centres de la régulation hypnique localisés dans la substance grise du 3e ventricule.

A l'heure actuelle, on peut donc admettre, avec Lhermitte et Tournay, et bien d'autres auteurs, que la substance grise du plancher du 3e ventricule représente, non pas le mais un des centres importants de la fonction hypnique.

VII. — AUTRES TROUBLES ENGENDRÉS PAR LES INTERVENTIONS SUR LA RÉGION HYPOPHYSAIRE

Troubles psychiques. — Depuis longtemps les neurologistes et les psychiatres avaient noté la coexistence fréquente de troubles mentaux et de lésions anatomiques (tumeurs le plus souvent) de la base du cerveau. Jean Camus dès 1911, entrevoyait l'existence de centres situés probablement au niveau du plancher du 3e ventricule et présidant à la « régulation des fonctions psychiques ». Depuis ce temps il nous est arrivé d'observer, après une lésion de la région hypophysaire chez le chien, de fortes phases d'excitation : l'animal dont l'attention est très en éveil, tourne la tête, regarde avec expression au moindre geste, au moindre bruit, aboie, s'agite. En même temps apparaît une crise de polyurie ; puis l'animal s'endort pendant quelques instants pour recommencer une nouvelle crise. Ces faits correspondaient à des lésions assez importantes intéressant toute la zone médiane du tuber cinereum.

Troubles de la régulation thermique. — Isenschmidt et Snitzler, Ott, Leschke, Barbour et d'autres encore ont attribué à des centres de la partie ventrale du diencéphale des fonctions thermo-régulatrices. Plus récemment Citron et Leschke, puis Greving précisèrent la situation de ces centres et les localisèrent dans le tuber cinereum.

Troubles respiratoires. — Jean Camus, Roussy et Gournay en ont fréquemment rencontré. Parfois au cours des interventions, l'ouverture de la dure-mère produisait des périodes de bradypnée ou même d'apnée qui furent mises sur le compte de modifications bulbaires produites par l'issue du liquide céphalo-rachidien à travers la brèche dure-mérienne. Mais d'autres fois de véritables crises de polypnée ont suivi les interventions sur la région tubérienne.

V

ÉTUDE DE L'ACTION PHYSIOLOGIQUE DES EXTRAITS HYPOPHYSAIRES

Autant est restreint le nombre des auteurs qui pratiquèrent l'hypophysectomie, autant est immense le nombre de ceux qui voulurent étudier les fonctions de la glande en recherchant les effets physiologiques de ses extraits. Les difficultés techniques que soulève la première méthode ont

été la cause de la vogue de la seconde. Les résultats, qu'a donnés cette dernière, constituèrent pendant longtemps presque toute la physiologie de l'hypophyse. D'un intérêt pharmacologique ou thérapeutique indiscutable, ils s'opposent néanmoins fréquemment aux conclusions qu'on a pu tirer des expériences d'ablation de l'organe.

Il est d'autre part nécessaire de noter combien, au cours des expériences faites par les innombrables auteurs qui ont abordé le sujet, ont été variés les modes de préparation ou d'administration des extraits employés. Houssay (1) dans son remarquable ouvrage, auquel il faut toujours se reporter lorsqu'il s'agit d'extraits hypophysaires, a insisté sur ce point.

Action sur la circulation. — Oliver et Schäfer (2) ont les premiers montré en 1895, l'influence des injections d'extrait hypophysaire sur le fonctionnement des vaisseaux et du cœur. En 1898, Howell (3) localise au seul lobe postérieur la substance capable d'augmenter la pression artérielle et de ralentir le pouls. Falta et Ivcovic (4) mettent en évidence les actions distinctes antagonistes des deux lobes de l'hypophyse.

L'injection d'extrait de lobe postérieur produit une augmentation de la pression artérielle, qui dure une demi-heure et parfois davantage (Hongton et Merrill) (5). Cette augmentation, qui peut atteindre 20 à 30 millimètres de Hg est de moins en moins marquée au cours d'injections successives (Howell), elle peut même être remplacée par de l'hypotension (Schäfer-Halliburton), ceci serait le fait d'une « chalone » antagoniste. On peut d'ailleurs observer une légère chûte de la pression précédant l'hypertension). Celle-ci s'accompagne de bradycardie avec augmentation d'amplitude des battements cardiaques (de Lyon, Silvestrini, etc...). Cette action a d'ailleurs été constatée sur le cœur isolé par Hebdom. Allen, Cleyhom. De même Claude, Porak et Routier (6) ont montré que, chez le lapin, une injection intraveineuse d'extrait de lobe postérieur détermine des troubles de la conductibilité cardiaque. Il semble bien qu'il s'agisse d'une action cardiaque primitive. Les centres cardio-vasculaires comme les centres vaso-moteurs semblent, d'après la majorité des auteurs, échapper à l'action de la post-hypophyse et la fibre cardiaque comme la musculature lisse des vaisseaux seraient les seuls intéressés (Pal et Bovis) (7). Il faut cependant noter que pour Livon, Garnier et Thaon (8), la vagotomie

(1) Houssay. *Loc. cit.*

(2) Oliver et Schafer. Sur l'action physiologique des extraits de corps glandulaire. *The Journal of Physiology*, 1895, t. XVIII, 277.

(3) Howell. *The Journal of Experimental Medicine*, 1898, t. III, pp. 245-258.

(4) Falta et Ivcovic. Expériences sur les extraits de la portion glandulaire de l'hypophyse, *Wiener Mediz. Woch.*, 1911.

(5) Hongton et Merrill. *Journal of American Ass.*, octobre 1908.

(6) Claude Porak et Routier. Action cardio-vasculaire des extraits hypophysaires. *C. R. Soc. de Biol.*, 15 février 1923, t. LXXIV, p. 390.

(7) Pal et Bovis. *Wiener Klin. Woch.*, 1912, p. 1027.

(8) Garnier et Thaon. Action des extraits hypophysaires sur la pression artérielle et le rythme cardiaque. *J. de Phys. et Pathol. gén.*, mars 1906.

double supprime les modifications cardiaques produites par l'injection qui, pratiquée dans le liquide céphalo-rachidien, peut encore produire les mêmes effets hypertenseurs (Houssay, Dixon et Halliburton).

Dans une expérience, Falta vit la pression tomber à 0 après une injection d'extrait de lobe antérieur. Cette action hypotensive du lobe épithélial n'est pas admise en général. Les substances capables de déterminer la diminution de la pression et de l'amplitude cardiaques ont été isolées de l'un ou de l'autre lobe ou de la glande totale par des procédés chimiques spéciaux (Houssay, Claude et Baudouin (1), Fuhner) (2) et la présence de deux substances antagonistes est actuellement admise (Schäfer et Vincent (3), Houssay, Abel).

Suivant les différents territoires vasculaires, l'action de l'extrait s'est montrée nettement différente. C'est ainsi qu'on observe constamment de la vaso-constriction des branches terminales de l'artère pulmonaire (Dale) (4) et de l'hypotension dans le système pulmonaire (Wiggers (5), Hallion) (6) ; Dale, Cow (7), en employant la technique de la perfusion du cœur, ont observé une vaso-constriction nette des artères coronaires. Sur les vaisseaux du rein on observe d'abord une vaso-constriction (Schäfer et Herring) assez rapidement suivie de vaso-dilatation.

Action sur le sang. — La diminution du taux de l'hémoglobine et la lymphocytose constatées chez les acromégales par Sabrazès et Bonnet (8) n'ont pu être provoquées expérimentalement, ni chez l'homme, ni chez les animaux par injection d'extrait de la glande. Il en est de même de l'éosinophilie trouvée par Franchini (9). A vrai dire c'est sur la coagulation du sang qu'ont été notées les actions les plus remarquables. Weill et Boyé (10) (1909) ont montré qu'*in vitro* l'extrait de lobe postérieur accélère la coagulation tandis que l'extrait de lobe antérieur produit le phénomène inverse.

Ces faits ont été confirmés par les travaux de plusieurs auteurs

(1) Claude et Baudouin. L'épreuve des extraits hypophysaires chez les basedowiens. *Soc. méd. des Hôpitaux*, 14 juin 1914.

(2) Fuhner. L'hypophyse et ses principes actifs. *Biochem. Zeitschr.*, 1916, t. LXXVI, pp. 232-247.

(3) Schafer et Vincent. Les effets physiologiques des extraits de corps pituitaires. *Journal of Phys.*, 1899, t. XXV, pp. 87-97.

(4) Dale. L'action des extraits de corps pituitaire. *Journal of Phys.*, t. XXIV, n° 3, 1909.

(5) Wiggers. Physiologie de la glande pituitaire et action de ses extraits. *American Journal of the med. sc.*, avril 1911, t. CXLI, n° 4, p. 502.

(6) Hallion. *La pratique de l'opothérapie*, Paris, 1912, Masson.

(7) Cow. Diuresis *Journal of Physiology*, 1914-1915, t. XLIX, p. 441.

(8) Sabrazès et Bonnet. Le sang dans l'acromégalie. *Soc. de Biologie*, 4 avril 1905, p. 680.

(9) Franchini. *Pathologica*, 1910, t. II, p. 578.

(10) Weill et Boyé. Action des lobes de l'hypophyse sur la coagulation du sang. *C. R. Soc. Biol.*, 1909, p. 428.

(Herry, de Garguilo) (1). Pour Feissly (1922) (2) l'action serait manifeste *in vitro* et *in vivo*, et le mécanisme en serait surtout une augmentation de la thrombine.

L'étude des variations des différents éléments du sang n'a conduit qu'aux résultats les plus contradictoires. Hammet, Patten et Suitsu (3) ont noté une augmentation de l'uricémie qui, pour ces auteurs, serait le résultat de l'augmentation de la perméabilité rénale. La chlorurémie et l'hydrémie ont été étudiées par de nombreux auteurs et surtout par Oehme (4) (voir diabète insipide). Stoland et Korb (5) prétendent que l'extrait hypophysaire diminue notablement l'azote du plasma sanguin. L'adrénalinémie serait augmentée d'après Porak (6).

Action sur les muscles lisses. — Action sur l'utérus. — C'est le travail de Dale (7) qui en 1909 a attiré l'attention sur les effets que produirait l'injection d'extrait d'hypophyse au niveau de l'utérus des animaux (lapine, chatte, chienne). Bell (8) presque en même temps envisage l'application de ce fait à la thérapeutique obstétricale. Hoffbaner (9) (1911) vulgarisa la méthode que, par la suite, introduisirent en France les travaux de Parisot et Spire (10). L'injection, la première surtout, car les suivantes n'ont que des effets très atténués, détermine des ondes de contraction, des fibrillations qui partent de l'extrémité abdominale de la trompe utérine et se dirigent de haut en bas vers le col utérin où elles s'épuisent. Ces contractions sont beaucoup plus marquées sur l'utérus gravide que sur l'utérus normal. Il semble bien d'autre part qu'il s'agisse là d'une action directe, car elle se produit dans toute son intensité sur l'utérus isolé de l'animal (Houssay, Ibanez, Puiggari (11), Ferrari (12), etc., etc.).

(1) Herry. L'action coagulante comparative du sérum sanguin des extraits d'organes desséchés sur le sang des hémophiles. *C. R. Soc. Biol.*, 1910, t. I, p. 603.

(2) Feissly. Etude sur l'action des extraits d'hypophyse sur la coagulation sanguine. *Presse médicale*, 1922, n° 92, p. 992.

(3) Hammet, Patten et Suitsu. La réponse physiologique à l'administration d'hypophyse. *Amer. Journal Phys.*, 1920, t. LI, p. 588.

(4) Œhme. Zur Lehre von Diabetes insipidus. *Zeitschr. Exp. Med*, 1919, t. IX, p. 251.

(5) Stoland et Korb. The diuretic action of pituitaris *Amer Journal Phys.*, 1921, t. LV, p. 305.

(6) Porak. *Thèse Paris*, 1914.

(7) Dale. *Loc. cit. Biochem. Journal*, 1909, t. IV, p. 427; *Journal of Physiology*, 1914, t. XXXIV, p. 172.

(8) Bell. *Pituitary Body*, 1919, pp. 112-124.

(9) Hoffbaner. L'extrait hypophysaire dans la pratique obstétricale. *Monatschr., f. Geb. u. Gyn.*, 1911, t. XXXIV, n° 3.

(10) Parisot et Spire. *Annales de Gynécologie et d'Obstétrique*, 1911, t. VIII, pp. 689-706.

(11) Ibanez Puiggari. Aplicaciones terapeuticas del principio activo leiomiocinetico de la hipofasis. *Thèse de Buenos-Ayres*, 1912.

(12) Ferrari (M.-B.). Contribution à l'étude de l'hypophyse en obstétrique. *Thèse de Buenos-Aires*, 1912,

Action sur la pupille. — L'œil énucléé de la grenouille montre de la dilatation pupillaire lorsqu'on l'humecte d'une goutte d'une solution d'extrait de lobe postérieur (Cramer 1908) (1). Cette action sur les fibres radiées de l'iris est manifeste chez l'animal dans l'œil duquel on instille une goutte d'extrait même après résection du sympathique cervical (Pollock (2), 1920).

Action sur l'intestin. — Blair Bell (1909) et après lui I. Ott (3), Franchini, Houssay (4) étudièrent l'action de l'extrait de lobe postérieur sur la contractilité de l'intestin *in situ* ou isolé. On constate alors, après une courte période d'inhibition intestinale, d'ailleurs parfois absente, de fortes contractions progressivement croissantes. Pour Bayer et Peter (5), l'inhibition du début serait le résultat de l'excitation du sympathique ; très rapidement d'ailleurs cette excitation serait masquée par la stimulation des plexus d'Auerbach et de leurs fibres post-ganglionnaires, d'où augmentation progressive de l'amplitude des contractions. Cette action, très étudiée par Houssay et Beruti, serait inhibée par une injection simultanée d'adrénaline. Les auteurs tiennent l'extrait hypophysaire comme le plus puissant agent entérométrique connu.

Action sur la vessie. — Elle semble moins nette. Notée par Frankl-Hochwart et par Frœhlich, elle a surtout été étudiée par Abelin (6) (1919) et Lerdinkoff (1922) a pu l'utiliser en thérapeutique humaine.

Action sur les bronches. — Mise en évidence en 1911 par Houssay, étudiée par Hallion, Dixon et Halliburton (7), etc., elle a été appliquée avec succès au traitement des hémoptysies. La méthode graphique a permis de constater une contraction intense des bronches. Cette bronchoconstriction est d'ailleurs empêchée par l'adrénaline.

De semblables effets ont été constatés sur maints organes pourvus d'une musculature lisse. Tous réagissent plus ou moins par de la contraction des fibres musculaires. La couche musculaire de la vésicule biliaire est peut-être parmi les plus sensibles. Une injection sous-cutanée ou intraveineuse de lobe postérieur est rapidement suivie d'une évacuation complète du réservoir biliaire. A ce phénomène Kalk et Schondube ont donné le nom de réflexe pituitaire de la vésicule.

(1) Cramer. *Quarterly Journal of Exp. Phys.*, 1908, t. I, p. 189.

(2) Pollock. *Journal Ophtalmol.*, 1920, t. IV, p. 106.

(3) S. Ott. *Sécrétions internes*, Vogel, Easton, 1910, p. 131.

(4) Franchini. Les fonctions de l'hypophyse et l'action de ses extraits sur l'animal. *Berliner Klinische Wochensch.*, 1910, nos 14, 15, 16.

(5) Bayer et Peter. *Archiv. fur experimentelle Pathologie and Pharmacologie*, 1921, t. LXIV, pp. 204-213.

(6) Abelin. Die physiologische Tätigkeit der Harnblase und ihre Beeinflussung durch Produkten der Tuberen Sektionen u. anderen wirksauen substanzen. *Zeitschr. f. Biol.*, 1919, t. LXIX, p. 373.

(7) Dixon et Halliburton. *Physiol. Abstracts*, Mayo 1916, no 2, p. 49.

Action sur la respiration. — Alors que Houghton et Merrill (1) notent une accélération respiratoire après injection d'extrait hypophysaire, Mummery et Symes (2) observent un ralentissement. D'autre part Houssay (1911), Duman (3), etc., ont observé des périodes d'apnée provoquées chez le lapin endormi ou non. Et si ces derniers résultats sont niés par van den Welden (4), Mac Kinlay et Behrenroth (5), Abel et ses collaborateurs n'en ont pas moins retrouvé la même pause respiratoire avec leurs extraits très purifiés. Il semble que la voie d'introduction de l'extrait et ses différents modes de préparation soient la cause de ces divergences. Une étude plus approfondie de ces actions respiratoires vient d'être faite par Lievi et Meyer et par Roberts. L'administration simultanée de nitrite d'amyle et de pituitrine n'est pas suivie de modifications respiratoires qui ne seraient en définitive que la conséquence de la vaso-constriction générale.

Dans des expériences inédites, Roberts a vu d'importantes modifications du Ph sanguin provoquées par l'injection d'extrait hypophysaire et il conclut de là à une action directe sur le fonctionnement du centre respiratoire.

Action sur la sécrétion urinaire. — Les premiers Magnus et Schäfer ont noté, à la suite d'injections intraveineuses d'extrait hypophysaire à l'animal, une forte élévation de la diurèse avec augmentation de volume des reins. La même observation fut faite, ensuite, après administration d extrait sous-cutané. Hallion et Carrion ont approfondi l'étude de la question : l'extrait hypophysaire provoque tout d'abord une vaso-constriction passagère des vaisseaux rénaux, puis une dilatation vasculaire de durée d'ailleurs beaucoup plus longue.

Dale opéra surtout sur des organes isolés et conservés dans la solution de Ringer ou dans le liquide de Locke. Sur un rein placé dans de telles conditions d'expérience, on observe, après addition d'extrait hypophysaire, une vaso-constriction avec ralentissement du débit des veines rénales.

Van der Welden a longuement étudié, chez l'homme, les résultats de l'injection d'extrait hypophysaire total et surtout d'extrait de lobe postérieur. Chez les sujets sains, l'injection sous-cutanée de l'extrait de demi-lobe postérieur d'hypophyse de bœuf détermine une diminution très nette du volume des urines éliminées. Cette modification est immédiate, elle atteint son maximum vers la quatrième ou cinquième heure qui suit

(1) Houghton et Merrill. *Loco citato.*

(2) Mummery et Symes. De l'effet de l'extrait pituitaire sur la circulation. *The British Med. Journal*, septembre 1908, t. LVI.

(3) Duman. Du rôle de l'hypophyse dans la nutrition, *Thèse Paris*, 1914.

(4) Van den Welden. Contribution à l'action des extraits hypophysaires. *Wiener. Klin. Woch.*, 1914, p. 40.

(5) Mac Kinlay et Behrenroth. The effect of the extract of the posteror lobe of the pituitary on basal metabolism in normal individuals and in these with endocrine disturbance. *Arch. Intern. Med.*, 1921, t. XXVIII, p. 703.

l'injection, mais se fait encore sentir le lendemain. On observe constamment une rétention d'eau avec une rétention parallèle de chlorure de sodium ; par contre on ne remarque aucune modification dans l'élimination de l'azote. Ces expériences ont été reprises par Foix et Thévenard (1) (1922) qui se sont arrêtés à des conclusions analogues.

Ces résultats ont conduit les cliniciens à appliquer au traitement du diabète insipide l'opothérapie hypophysaire. L'effet obtenu sur le volume des urines émises est manifeste et presque constant, si bien que l'injection de lobe postérieur d'hypophyse est devenue le traitement classique du diabète insipide.

Jean Camus et Roussy qui ont repris ces expériences sur des chiens polyuriques ont abouti à des conclusions qui infirment l'action spécifique de l'extrait hypophysaire.

CONCLUSIONS

En termes de conclusion, il ressort de l'étude que nous venons de faire, que le rôle de l'hypophyse ne paraît plus avoir aujourd'hui l'importance qu'on lui attribuait, durant une époque, dans le déterminisme des fonctions organo-végétatives.

Au contraire, l'existence de centres organo-végétatifs dans le cerveau, et notamment dans la région tubérienne, ne saurait être mise en doute, car elle s'appuie sur une série de preuves d'ordre expérimental et anatomo-pathologique.

Ainsi le domaine des centres nerveux organo-végétatifs s'est considérablement étendu.

Les centres des fonctions végétatives ne sont plus limités à la colonne grise nucléaire du plancher du 4e ventricule et les noyaux bulbaires ont leur fonction contrôlée par des centres plus haut situés et disposés, dans la région hypothalamique, tout le long du plancher du 3e ventricule.

Ainsi s'éclaire, de plus en plus, le rôle jusque-là obscur des formations grises de la base du cerveau, dont l'importance physiologique et pathologique nous apparaît chaque jour comme plus évidente.

(1) Foix et Thévenard. A propos de l'action de l'extrait du lobe postérieur de l'hypophyse sur la diurèse. Réunion Neurolog. internationale *in Revue Neurologique*, 1922.

LES CAPSULES SURRÉNALES

Par A. TOURNADE

Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine d'Alger

I

HISTORIQUE

Les capsules surrénales ont été découvertes en 1543 par Eustachi.

Pendant trois siècles leurs fonctions devaient rester complètement inconnues. On ne formula, sur leur rôle, que de pures hypothèses, comme il est facile de s'en convaincre à la lecture du curieux rapport que Montesquieu écrivit en 1716 (1).

On ne sortit de cette ère d'ignorance qu'en 1855, lorsque Addison décrivit la maladie qui porte aujourd'hui son nom. Par l'investigation anatomo-clinique, le médecin anglais montrait les relations qui existent entre certaines manifestations morbides (anémie, asthénie, coloration bronzée de la peau...) et la destruction pathologique des surrénales. Ici, comme en d'autres domaines de l'endocrinologie, les cliniciens ont été des précurseurs.

Le mémoire d'Addison retint l'attention de Brown-Séquard qui, dès 1856, s'efforça de démontrer par des expériences d'ablation sur différents animaux (chiens, chats, lapins, cobayes, souris...) que les capsules sont nécessaires à la vie. Mais ces conclusions subirent de vives attaques. Divers physiologistes soutinrent que la mort n'est pas due au déficit d'un organe indispensable, mais à la gravité de l'opération ou à des lésions concomitantes du péritoine, du foie, du système nerveux abdominal... En fait, Philippeaux, Gratiolet, Harley,... observaient que certains animaux résistent à la capsulectomie bilatérale. Mais ces cas de survie s'expliquent

(1) L'Académie des Sciences de Bordeaux avait proposé ce sujet de prix : « Quel est l'usage des glandes surrénales ? » Montesquieu, rapporteur, résume les opinions émises par les concurrents, et, déclarant qu'aucun mémoire ne peut satisfaire la légitime curiosité de l'Académie, il ajoute « le hasard fera peut-être quelque jour ce que tous les soins n'ont pu faire ». Consultez Langlois, Fonctions des capsules surrénales. *Thèse Fac. Sc.*, Paris, 1897, ou *Trav. de Physiologie du Lab. du Prof. Richet*, t. IV, p. 2-3 et Biedl, Die geschichtliche Entwicklung der Kenntnisse über die Nebenniere bis Addison (1855), *Janus*, 1910.

rationnellement par l'existence, alors méconnue, de capsules accessoires particulièrement fréquentes chez les rats et les lapins. De nos jours, les résultats obtenus par Brown-Séquard ont été mis hors de conteste par Abelous et Langlois (1891-1897). Ces auteurs, analysant les troubles offerts par les animaux décapsulés, ont conclu qu'ils relèvent de poisons curarisants engendrés au cours de la contraction musculaire : la fonction des surrénales leur est apparue comme essentiellement antitoxique.

*
* *

En 1895 intervient un fait nouveau : la découverte, due à Oliver et Schafer, de l'action qu'exercent les extraits surrénaux sur la pression artérielle et sur le cœur. « Pour la première fois un extrait d'organe apparaissait comme doué d'une propriété physiologique spécifique, déterminant, à l'instar d'une action nerveuse, un fonctionnement ; il contenait donc une substance possédant cette propriété » (E. Gley).

Dès lors, la physiologie surrénale s'oriente dans une voie nouvelle. On reprend de tous côtés les expériences d'Oliver et Schafer ; on en confirme et complète les résultats. On constate, en somme, que les extraits injectés suscitent les mêmes activités fonctionnelles que le sympathique : dilatation pupillaire (Lewandowski) surtout après arrachement du ganglion cervical supérieur (Meltzer et Auer) — inhibition du tonus et des mouvements du tractus gastro-intestinal (Boruttau) — stimulation de la sécrétion salivaire (Langley), de la glycosécrétion (F. Blum)...

Entre temps, Cybulski montre (dès 1895) que le sang veineux surrénal possède la propriété hypertensive reconnue aux extraits ; et cette expérience ravive l'intérêt d'une ancienne observation de Vulpian, datant de 1856, tombée dans l'oubli : le sang veineux capsulaire donne avec le perchlorure de fer la même réaction de coloration verdâtre que le tissu médullaire de la glande. De tels faits suggèrent que la surrénale appartient au groupe des glandes à sécrétion interne.

Puis, grâce aux efforts des chimistes, un nouveau progrès s'accomplit. En 1901, presque simultanément, Takamine et Aldrich isolent des capsules une substance cristallisée : l'adrénaline (ou suprarénine) dont ils précisent la formule de constitution. Stolz en opère la synthèse (1904). C'est bien la substance active cherchée, car elle possède les mêmes réactions de coloration, les mêmes propriétés biologiques que les extraits. Cette adrénaline est la première sécrétion interne chimiquement identifiée. Présente dans le sang efférent surrénal, elle ne peut manquer, pense-t-on, de parvenir dans la circulation générale et de déclencher, au niveau des divers tissus et appareils, des réactions identiques à celles qu'on obtient quand on l'injecte dans une veine. Ce raisonnement, apparemment fort logique, conduit à lui reconnaître un rôle dans le maintien du tonus cardio-vasculaire, dans la régulation du taux sucré sanguin et, plus généralement, dans l'entretien de l'excitabilité du sympathique.

La sécrétion ne passe d'ailleurs dans le sang que sur l'ordre du sys-

tème nerveux. Par l'emploi de techniques variées, toutefois inégalement sûres, Biedl, Dreyer, Tcheboksaroff, Asher, Von Anrep, Elliott, Cannon, Stewart et Rogoff, Houssay et Molinelli, Tournade et Chabrol... montrent que l'activité surrénale est soumise au contrôle des nerfs splanchniques (grand et petit). Peu à peu, on fixe la topographie du système nerveux adrénalino-sécréteur, ses centres, ses voies afférentes et efférentes ; on précise les conditions physiologiques ou extra-physiologiques de sa mise en jeu.

*
* *

Cependant, malgré les arguments qui s'accumulent, s'ouvre une période de doute et de discussion. Lewandowsky en Allemagne, Popielski en Pologne, Stewart et Rogoff, Hoskins aux États-Unis, Gley et Quinquaud en France..., et bien d'autres à leur suite, se refusent à voir dans l'adrénaline une hormone légitime jouant un rôle dans l'entretien du tonus cardio-vasculaire, pour cette double raison : 1° qu'on ne peut, même par l'emploi des méthodes réputées les plus sensibles, caractériser l'adrénaline dans le sang artériel ; 2° qu'on voit, chez certains animaux, la pression rester plusieurs heures après la décapsulation à un niveau sensiblement normal (Lewandowsky, L. Camus et Langlois, Hoskins et M. Clure, Trendelenburg, Gley et Quinquaud...).

Mais ces faits n'autorisent pas la conclusion qu'on en tire. Le premier peut tenir à l'insuffisante sensibilité des procédés de recherche mis en œuvre ; le second, à l'intervention vicariante des autres facteurs de régulation de la pression artérielle (organes chromaffines, système nerveux sympathique).

Par contre, paraissent très légitimes les réserves des auteurs qui se refusent à considérer la sécrétion adrénalinique comme résumant toute la physiologie surrénale. Après décapsulation bilatérale, remarquent-ils, ce n'est pas le déficit adrénalinique qui tue. Car : 1° les animaux qui ont subi l'ablation d'une surrénale et l'énervation (Pende, Stewart et Rogoff) ou l'évidement médullaire de l'autre glande (Wheeler et Sw. Vincent, Houssay et Lewis) survivent indéfiniment ; or, ils sont privés de toute adrénaline circulante, du moins d'origine surrénale ; 2° l'injection intraveineuse, même continue, d'adrénaline (Battelli) ne peut conjurer la mort d'un sujet décapsulé.

Le rôle vital de la surrénale semble essentiellement assuré par le cortex (Biedl, Sw. Vincent, Houssay et Lewis). C'est surtout des expériences d'ablation ou de destruction élective du tissu médullaire que découle une telle conclusion. Mais on ignore de quelle nature peut bien être cette fonction corticale. S'agit-il d'une action antitoxique comme l'avait avancé Brown-Séquard, puis Abelous et Langlois ? ou d'une sécrétion de lipoïdes (Bernard et Bigart, Mulon, Chauffard et ses élèves) indispensables à la constitution et au fonctionnement du protoplasma (Schafer) ?

C'est l'inconnu du problème surrénal que les recherches futures auront à résoudre.

II

DONNÉES MORPHOLOGIQUES

Les capsules surrénales existent chez tous les vertébrés ; mais leurs caractères morphologiques et structuraux diffèrent profondément d'une classe à l'autre. Il nous faut tout d'abord résumer ce que nous savons de l'anatomie, de l'histologie et du développement de ces organes ; faute de ces données, le physiologiste ne saurait entreprendre des expériences précises, ni interpréter correctement les résultats qu'il obtient.

ANATOMIE MACROSCOPIQUE DES SURRÉNALES

C'est la surrénale de l'homme qui fera surtout l'objet de cette brève étude.

Pendant longtemps on a décrit la glande comme coiffant le rein à la manière d'un bonnet phrygien. Cette disposition ne se rencontre guère que chez le fœtus. La surrénale de l'adulte se trouve placée, non plus au-dessus du pôle supérieur du rein, mais sur son côté supéro-interne. Elle occupe là une sorte de quadrilatère limité : en dehors, par le bord interne du rein ; en dedans, par la colonne vertébrale et les gros vaisseaux ; en bas, par le pédicule du rein ; en haut, par la face inférieure du foie.

La glande est fixée en cette position par des épaississements de sa loge fibreuse qui la rattachent aux organes voisins ; et aussi par les vaisseaux et les très nombreux nerfs qu'elle reçoit.

Ses dimensions sont, en moyenne, les suivantes : hauteur, 30 millimètres ; largeur, 25 millimètres ; épaisseur, 7 à 8 millimètres. Son poids oscille entre 4 et 6 grammes.

Sa couleur café au lait ou brun jaunâtre peut tirer sur le rouge dans les cas de stase sanguine.

Comparant schématiquement sa forme à celle d'un cône aplati d'avant en arrière, les anatomistes lui reconnaissent deux faces : antérieure et postérieure ; deux bords : interne et externe ; une base inférieure et un sommet. Nous laisserons de côté cette description et rappellerons seulement l'existence du sillon curviligne qui traverse la face antérieure et d'où émerge la veine principale. Notons encore les rapports intimes du bord interne avec le plexus solaire et le ganglion semi-lunaire correspondant.

Sur une coupe transversale examinée à l'œil nu, la glande révèle déjà sa constitution hétérogène. On discerne trois zones concentriques que différencie leur coloration : une périphérique, jaune clair ; une moyenne noirâtre ; une centrale grise, bordant immédiatement la veine principale. Cette dernière zone, qui se teint électivement en brun-ocre par les sels de chrome, en gris-vert par le perchlorure de fer, représente la médullaire ; les deux autres constituent la corticale.

Lorsque la glande est examinée plusieurs heures après la mort, elle présente une cavité centrale, due à la fonte de l'assise moyenne, sous l'influence combinée de l'autolyse et des processus putréfactifs. C'est cet aspect artificiel qui trompa les premiers observateurs et leur fit décrire l'organe comme une capsule. L'erreur fut rectifiée dès 1806, par Meckel ; cependant la dénomination a subsisté, consacrée par l'usage.

Les glandes surrénales possèdent une richesse de vascularisation et d'innervation qui implique en elles l'existence de fonctions importantes et fort actives.

Les artères sont au nombre de trois principales : la capsulaire supérieure, branche de la diaphragmatique inférieure, aborde l'organe au voisinage de son sommet et descend le long de son bord externe ; la capsulaire moyenne, branche de l'aorte abdominale, l'atteint au niveau de son bord interne et se ramifie sur les deux faces ; elle envoie toujours un ou deux rameaux dans le sillon qui représente le hile ; la capsulaire inférieure, née de l'artère rénale (ou de l'une de ses branches), se distribue principalement à la région de la base. Les ramifications des trois artères en s'anastomosant forment à la surface de l'organe un riche réseau d'où partent de très nombreuses branches qui pénètrent dans la glande même. Nous verrons leur mode de distribution en étudiant la structure de l'organe.

La circulation de retour se résume, pour la plus grande partie, dans la veine centrale qui, grosse comme la veine médiane basilique, émerge du sillon de la face antérieure et s'abouche, à droite, dans la veine cave inférieure ; à gauche, dans la veine rénale. En outre, quelques veinules qui suivent en sens inverse le trajet des artères se jettent dans les veines diaphragmatiques, rénales, ou rallient le réseau propre de la capsule adipeuse du rein.

Les lymphatiques surrénaux se détachent de la glande le long du bord interne et se rendent aux ganglions juxta-aortiques droits, juxta-aortiques gauches, médiastino-postérieurs. Ces ganglions se distinguent des voisins par leur richesse en pigment.

Les nerfs qui vont aux surrénales sont extrêmement nombreux. Il n'est pas de viscère qui en reçoive autant (Bergmann). Kölliker, rien que d'un seul côté, en a compté trente-trois. Latarget les décrit comme formant deux pédicules. Le premier, ou pédicule postérieur, est constitué par un nombre considérable de filets nerveux qui se détachent soit de la partie terminale du grand splanchnique, soit du ganglion surrénal dont ce nerf se renfle en sa marche vers le ganglion semi-lunaire. Il faut soulever la

capsule et relever sa face postérieure pour les bien apercevoir et disséquer. Le deuxième pédicule, ou pédicule interne, provient du plexus solaire. Il est constitué par des fibres plus grosses (ou tout au moins réunies par un tissu conjonctif plus dense), dont la direction continue de dedans en dehors l'étalement transversal des ganglions semi-lunaires. Il se termine à la partie inférieure du bord interne de la glande. Ces deux pédicules nerveux solidarisent donc la surrénale d'une part avec le grand splanchnique et d'autre part avec le plexus solaire. Quelques filets, d'après Bergmann, seraient fournis directement par le vague et le phrénique (1).

HISTOLOGIE

Histologiquement la surrénale résulte de l'association, de la « symbiose » (Laguesse) de deux tissus, dits *lipogène* et *chromaffine*, qui se différencient par leur structure et leur origine. Cette hétérogénéité, déjà manifeste quand on regarde une coupe transversale de la glande à l'œil nu, se révèle encore plus évidente à l'examen microscopique.

Sans doute, dans ses diverses zones — corticale aussi bien que médullaire — la surrénale est constituée de cordons épithéliaux en contact immédiat avec les vaisseaux sanguins ; mais la disposition topographique de ces cordons et surtout les caractères cytologiques de leurs éléments constituants varient beaucoup suivant les régions examinées.

Dans la description, d'ailleurs sommaire, qui suit, nous aurons surtout en vue la surrénale de l'homme et des mammifères (2).

(1) Nous nous proposions de décrire ici les particularités anatomiques offertes par les surrénales chez les animaux que les expérimentateurs ont le plus souvent utilisés. Nous avons dû renoncer à ce dessein pour ne point surcharger d'indications, somme toute accessoires, un article déjà trop long. On comblera cette lacune en consultant : Aug. Pettit. Recherches sur les capsules surrénales. *Th. Doct. ès Sc.*, Paris, 1896. J.-P. Langlois, Fonctions des capsules surrénales. *Th. Doct. ès Sc.*, Paris, 1897, *in Trav. Lab. du Prof. Richet*, t. IV (Anatomie des surrénales de la Grenouille, p. 11 ; du cobaye, p. 27 ; du lapin, p. 28 ; du chien, p. 39). Alezais. Contribution à l'étude de la capsule surrénale du cobaye. *Arch. de Physiol. norm. et path.*, 1898, pp. 444-454.

(2) En outre des traités classiques d'histologie de J. Renaut, de Prenant et Bouin consulter les thèses et articles suivants : Guieysse. La capsule surrénale du cobaye. *Thèse Paris*, 1901. — Bonnamour. Etude histologique des phénomènes de sécrétion de la capsule surrénale chez les mammifères. *Thèse Lyon*, 1905. — Vialleton. Structure de la capsule surrénale. *Montpellier Médical*, 1898, pp. 589, 628 et 657. — Laguesse. Deux leçons sur les capsules surrénales. *Echo méd. du Nord*, 8 nov. 1908. pp. 537-550 et Trois leçons sur les glandes à sécrétion interne. *Echo méd. du Nord*, 12 et 19 sept., 3 et 17 oct. 1925. — Mulon. Les paraganglions ou glandes hypertensives. *Paris Médical*, 19 juillet 1913, pp. 157-166. — Celestino da Costa. L'appareil surrénal. *Pr. Méd.*, 8 sept. 1923, pp. 769-771.

a) ***Substance corticale.*** — Depuis Arnold, les histologistes ont l'habitude de diviser la substance corticale en trois zones dites glomérulée, fasciculée, réticulée.

La *zone glomérulée* est la plus superficielle. Elle est constituée par des cordons cellulaires qui, repliés sur eux-mêmes, rappellent les glomérules des glandes sudoripares ou forment de véritables arcs. Les cellules de cette couche sont cylindriques ou ovoïdes, fortement colorables. Leur noyau, d'ordinaire homogène, est très foncé et présente parfois une délicate charpente chromatique ; il est assez fréquemment en division directe ou indirecte d'après Mulon. Le protoplasma, généralement dense, ne renferme que de fines gouttelettes graisseuses.

La *zone fasciculée* est, elle aussi, formée par des cordons cellulaires qui continuent ceux de la zone précédente ; mais, rectilignes, ils affectent une disposition radiée. Ils se composent de deux ou trois rangées de cellules polyédriques et sont séparés les uns des autres par des capillaires sanguins à paroi mince, embryonnaire, qui convergent vers la moelle. La plupart des cellules de cette zone sont caractérisées par la structure alvéolaire de leur protoplasma, d'où le nom de *spongiocytes* que Guieysse leur a donné. Elles possèdent un ou deux noyaux de chromaticité variable. Les méthodes de fixation et de coloration usuelles ne donnent que des renseignements très incomplets sur la structure de ces éléments et ne permettent guère d'en apprécier que la charpente. Par l'emploi de certaines techniques on montre qu'en réalité les alvéoles des spongiocytes sont remplies de gouttelettes graisseuses et lipoïdiques, dont le nombre et la taille varient avec les espèces animales et, chez un même individu, suivant diverses circonstances physiologiques ou pathologiques.

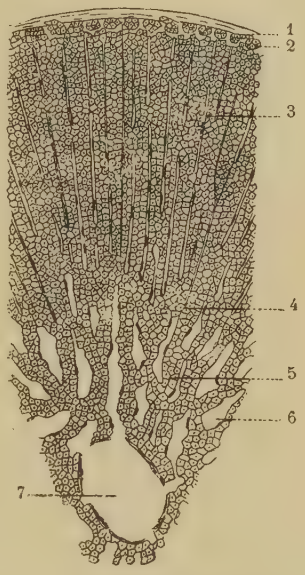


Fig. 1. — *Capsule surrénale de cobaye* (Coupe transversale).

1. Enveloppe fibreuse ; 2. Zone glomérulée ; 3. Zone fasciculée ; 4. Zone réticulée ; 5. Substance médullaire ; 6. Vaisseau sanguin ; 7. Veine centrale (d'après Vialleton).

La *zone réticulée*, à l'exemple des précédentes, offre comme éléments constitutifs des cordons cellulaires, simples prolongements de ceux de la fasciculée. Mais ici, ils se dirigent dans tous les sens, s'anastomosent entre eux et forment un vaste réseau dont les mailles allongées sont occupées par les capillaires sanguins. Les cellules présentent à peu près les mêmes caractères que celles des cordons de la zone fasciculée ; sauf que leur protoplasma est beaucoup plus homogène et renferme moins de

graisse. Par contre, du moins chez l'homme et à partir d'un certain âge, il contient des grains pigmentaires plus ou moins nombreux, plus ou moins fins.

Signification des différentes zones de la corticale. — Pour un grand nombre d'histologistes, la division de la substance corticale comporte une signification non seulement topographique, mais physiologique : les éléments contenus dans chaque zone répondraient à une étape différente de l'évolution des cellules glandulaires.

Si l'on considère avec Gottschau, Canabis, Soulié, Mulon... que la zone glomérulée — en raison des divisions nucléaires qu'on y trouve — représente une assise germinative, on est conduit à penser que les cellules qu'elle engendre atteignent seulement leur état adulte et leur pleine activité sécrétoire dans les couches suivantes : la zone fasciculée (et particulièrement sa portion externe, dite spongieuse par Guieysse) constituerait donc la région véritablement fonctionnelle. Quant à la zone réticulée, elle serait le lieu de consomption des éléments âgés qui, surchargés de pigment indice de leur sénescence, tomberaient dans les vaisseaux et s'y détruiraient par une véritable fonte holocrine (Mulon).

Ainsi que le remarque Prenant, cette évolution des cellules corticales est comparable à celle des cellules épidermiques, à cette différence près que l'assise germinative est ici superficielle.

Mais pour Bernard et Bigart, Goormagtigh, les faits doivent être interprétés d'une toute autre façon. Les deux sécrétions de la substance corticale seraient absolument distinctes ; l'assise germinative, située dans la région moyenne, donnerait : de dehors en dedans, les cellules pigmentées de la réticulée ; de dedans en dehors, les cellules graisseuses de la fasciculée.

b) ***Substance médullaire.*** — La moelle, moins étendue, est également faite de cordons cellulaires qui s'intriquent en réseau. De larges capillaires sinusoïdes occupent les intervalles libres et donnent à l'ensemble du tissu un aspect caverneux. Au centre s'ouvre la lumière d'une large veine à musculature lisse assez développée.

Les cellules des cordons, sous l'influence des réactifs ordinaires, se rétractent et acquièrent ainsi un aspect dentelé ou étoilé qui les a fait confondre autrefois avec des cellules nerveuses (Leydig, Luschka). En réalité, bien fixées, elles affectent une forme polyédrique ou nettement prismatique. Elles contiennent un noyau arrondi, de chromaticité variable, des mitochondries en grains et bâtonnets assez difficiles à colorer, quelques rares gouttes, inconstantes, de lipoïdes et surtout des granulations très fines, à réactions micro-chimiques spécifiques.

Les sels de chrome les colorent en brun (Henle), le perchlorure de fer en gris-vert (Vulpian, Ciaccio), l'acide osmique en rose, puis en brun-roux, enfin en noir (Mulon), — toutes réactions qui sont, comme nous verrons ultérieurement, celles de l'adrénaline. La réaction au chrome

vaut aux éléments qui la présentent les dénominations équivalentes de chromophiles (Stilling), de chromaffine (Kohn) ou de phœochrome (Poll).

A côté de ces cellules, on en trouve qui sont claires, vidées en partie ou en totalité de leurs grains caractéristiques. Ces grains se retrouvent d'ailleurs, d'après Gottschau, Pfaundler, Carlier, Manasse, etc., dans la lumière des vaisseaux, où on les reconnaît grâce à leurs affinités tinctoriales. Ils parviendraient dans le sang par les solutions de continuité que certains auteurs ont cru découvrir dans l'endothélium des capillaires qui bordent les cordons glandulaires. Mais ce point est contesté. Bonnamour admet que normalement l'émission du produit de sécrétion se fait par simple exosmose.

D'après Ciaccio, la réaction de Henle et celle de Vulpian ne sont pas équivalentes, mais caractérisent chacune des substances différentes. Il y aurait deux sortes de grains, correspondant probablement à deux stades dans l'élaboration du produit de sécrétion. Les uns, jeunes, dits chromaffines, mis en évidence par la réaction de Henle, représenteraient une *substance adrénalinogène*; les autres, mûrs, dits sidéraffines, offrant la réaction de Vulpian, seraient constitués par l'*adrénaline* même, sous la forme où elle s'excrète dans les vaisseaux.

c) ***Charpente conjonctive : vaisseaux et nerfs.*** — 1. Charpente conjonctive. — De la capsule d'enveloppe fibreuse, mince, partent des tractus lamelleux fins et délicats qui s'enfoncent dans la substance corticale et délimitent les logettes occupées par les cordons cellulaires. De place en place des tractus plus gros, contenant des vaisseaux, traversent l'écorce de part en part pour gagner la moelle. Ce tissu, peu abondant, manque presque totalement de fibres élastiques. Il en est tout autrement de la substance médullaire où fibrilles et grains d'élastine se trouvent abondamment représentés. On y trouve aussi des cellules musculaires lisses qui se disposent en réseau contractile et jouent sans doute un rôle dans l'excrétion.

2. Artères et veines. — Le réseau péri-capsulaire, formé par les artères surrénales inférieure, moyenne et supérieure, envoie dans la profondeur de la glande deux sortes de rameaux :

α) De très nombreux capillaires qui irriguent la substance corticale et y affectent la même ordonnance que les cordons. Leur paroi paraît du type embryonnaire, car elle ne présente qu'exceptionnellement, après imprégnation aux sels d'argent, les contours cellulaires sinueux des endothéliums ordinaires (Vialleton). C'est là une simplicité de structure évidemment très favorable aux échanges. Dans l'irrigation propre du tissu cortical, les artères font défaut. Les veines manquent également, sauf dans la zone glomérulée, où l'on en trouve qui se jettent dans le réseau de la capsule d'enveloppe.

β) Des artérioles, dites perforantes, d'un certain calibre, qui empruntent la voie des *septa* conjonctifs principaux et gagnent directement la moelle. Là, elles se ramifient en un réseau de capillaires veineux excessivement riche qui donne au tissu son aspect spongieux. Ces capillaires, larges, irréguliers, sont du type sinusoïde. Les veines qui les résument confluent vers la veine centrale, si bien que la coupe transversale de l'organe injecté rappelle assez exactement celle du lobule hépatique.

Fig. 2. — *Section d'une coupe transversale de capsule surrénale de cobaye* (Vaisseaux injectés).

ca., capsule fibreuse ; *z.g.*, zone glomérulée ; *z.f.*, zone fasciculée ; *z.r.*, zone réticulée ; *Sm.*, substance médullaire ; *v.c.*, vaisseaux de la capsule ; *r.g.*, réseau glomérulaire ; *r.f.*, réseau de la zone fasciculée ; *v.r.*, vaisseaux de la zone réticulée ; *v.m.*, vaisseaux de la substance médullaire ; *a.* artère afférente ; *V.c.*, veine centrale. Demi-schématique (empruntée à Vialleton).

3. Lymphatiques. — Stilling a décrit un réseau de capillaires lymphatiques, très développé dans la capsule d'enveloppe, peu riche dans l'écorce, assez étendu au contraire dans la moelle, où chaque veinule est accompagnée de deux sinus lymphatiques. Tout ce dispositif est en somme limité, comme le fait remarquer Vialleton, aux régions de la glande renfermant du tissu conjonctif. Aussi le rôle qu'il peut jouer dans l'évacuation des produits de la surrénale paraît-il, *a priori*, d'importance secondaire.

Les troncs collecteurs principaux sortent du sillon antérieur avec la veine centrale. Nous avons vu quels sont leurs relais ganglionnaires ultérieurs ; nous n'y reviendrons pas.

4. Nerfs. — Les très nombreux nerfs de la surrénale pénètrent dans l'organe, les uns par le hile, les autres en suivant les artères perforantes, et convergent vers la moelle. Ils y forment un très riche plexus que parsèment de nombreuses cellules nerveuses, isolées ou groupées en minuscules ganglions. Ce plexus fournit de fins rameaux qui se distribuent aux vaisseaux et aux travées épithéliales. Fusari a décrit des sortes de bouquets terminaux glomérulés, formés de fibres anastomosées, à larges

varicosités, qui enserrent dans leurs mailles les éléments glandulaires. La plupart des fibres sont du type de Remak. Elliott les assimile cependant aux fibres préganglionnaires et considère les éléments chromaffines comme des équivalents des cellules nerveuses.

Dans l'écorce pénètre également, provenant d'une part de la moelle, d'autre part de la capsule, un fin plexus qui entoure les cordons, mais ne s'engage pas entre les cellules. On n'y trouve guère de ganglions.

ONTOGÉNIE ET PHYLOGÉNIE

Le développement des surrénales a suscité de nombreuses études et controverses que nous ne saurions rappeler. Nous résumons très brièvement l'état de la question d'après la thèse classique de Soulié (1).

La substance corticale est d'origine mésodermique : elle naît indiscutablement, dans toute la série, de l'épithélium péritonéal (mésothélium), à la face interne du corps de Wolf, le long de la racine du mésentère, dans la zone dite surrénale, par une série de centres de prolifération plus ou moins continus entre eux, jamais parfaitement métamériques. La majeure partie du tissu ainsi produit se condense au voisinage des reins pour constituer le cortex surrénal, le reste pouvant donner lieu à des surrénales accessoires lipogènes.

La substance médullaire se forme d'une tout autre façon. Elle provient des ganglions sympathiques voisins où des éléments souches, les sympathogonies de Poll, donnent soit des cellules ganglionnaires, soit des cellules chromaffines. La médullaire est donc d'origine ectodermique. C'est secondairement qu'elle entre en rapport, plus ou moins intime suivant les espèces considérées, avec la corticale.

Du point de vue embryologique la surrénale est bien un organe double, résultant de l'association étroite de deux tissus d'origine distincte. La phylogénie met encore davantage en lumière cette dualité.

Chez les vertébrés inférieurs les deux substances qui correspondent à la corticale et à la médullaire sont séparées ; mais peu à peu, à mesure qu'on remonte dans la série animale, elles se rapprochent, se juxtaposent et tendent à fusionner.

Ainsi, chez les *sélaciens*, on sait, depuis Leydig, que le système surrénal comprend deux séries d'organes différents, dénommés ultérieurement par Balfour : corps interrénal et corps suprarénaux. Le corps interrénal est un organe souvent impair et médian chez l'adulte, mais d'origine pourtant paire et métamérique (van Wijhe) ; si bien que ses ébauches peuvent se montrer avec ces derniers caractères chez les raies, comme l'a signalé Grynfeltt. Fait de substance lipogène, il répond à la cortico-surrénale.

(1) H. Soulié. Recherches sur le développement des capsules surrénales chez les vertébrés supérieurs. *Thèse Fac. Sc. Paris*, 1903.

Les corps suprarénaux, formés au contraire de substance chromaffine (donc homologues de la moelle surrénale) sont des amas cellulaires disposés en une double série de petits organes, généralement accolés à chacun des ganglions de la chaîne sympathique. Grynfeltt a montré que leur disposition métamérique primitive peut aussi, dans beaucoup d'espèces, se modifier chez l'adulte; certains entrent en coalescence, disposition qui s'accentuera chez les vertébrés supérieurs. De plus, première tendance à l'association des deux substances, quelques-uns d'entre ces corps suprarénaux chromaffines s'accolent par place à un des organes lipogènes. Le fait se remarque notamment chez les cyclostomes, d'après Giacomini.

A un degré plus élevé, chez les *amphibiens* et particulièrement chez la grenouille, les éléments tant chromaffines que lipogènes les plus rapprochés des extrémités céphalique et caudale restent minuscules ou disparaissent. Mais la majeure partie des deux tissus entre en connexion intime, formant à la face ventrale de chaque rein une mince bande jaune doré.

Chez les *reptiles* la coalescence s'accentue : les masses principales des deux substances s'assemblent en un organe commun, sous une même capsule conjonctive, dans la région rénale.

Chez les *oiseaux* les surrénales se réduisent à l'organe pair que nous connaissons, où toutefois les deux tissus ne sont pas seulement juxtaposés, mais intriqués; tandis que chez les *mammifères* la substance chromaffine se ramasse en un îlot central qu'englobe la substance lipogène.

En somme l'embryologie et l'anatomie comparée de la surrénale nous enseignent deux faits essentiels. Ce sont :

1° *La parenté du sympathique et du système chromaffine*, doublement attestée par leur commune origine et l'intimité de leurs connexions. Chez certains invertébrés, tels que les hirudinées, la relation est plus évidente encore : on y voit, en effet, des cellules ganglionnaires plus ou moins chargées de grains chromaffines. Fonctions nerveuses et sécrétoires sont donc d'abord assurées par le même protoplasma et c'est seulement chez les vertébrés qu'elles deviennent l'apanage d'éléments différenciés. On remarque d'ailleurs, entre les deux formations, un certain balancement qui plaide en faveur de leur équivalence première : comme l'a montré da Costa, le système chromaffine se réduit d'importance à mesure que le sympathique prend un développement prépondérant.

2° *La tendance au fusionnement des deux tissus lipogène et chromaffine*, de plus en plus marquée à mesure qu'on s'adresse à des animaux plus élevés dans la série. Cette constatation conduit à soupçonner, entre cortex et moelle surrénale, l'existence d'une synergie fonctionnelle dont la nature, il faut bien l'avouer, nous échappe jusqu'ici complètement.

SURRÉNALES ACCESSOIRES

La surrénale des mammifères, faite d'un cortex lipogène englobant un noyau chromaffine, ne résume cependant pas la totalité des deux substances si dispersées chez les sélaciens. Il existe en outre des surrénales accessoires dont on distingue trois types :

1° Les unes de structure mixte, fort rares à la vérité, représentent de véritables capsules en miniature qu'on trouve, quand elles existent, au voisinage du rein, dans le plexus solaire... Ces formations proviendraient, d'après Soulié, de parties détachées de l'organe principal déjà en plein développement.

2° D'autres sont exclusivement formées de tissu lipogène. De fréquence et de taille très variables suivant les espèces, on les trouve : soit dans la région rénale, parfois incluses dans le rein ; soit dans le tissu cellulaire rétro-péritonéal le long de la veine spermatique ; soit enfin au voisinage des organes sexuels (le long du cordon spermatique, entre le testicule et l'épididyme chez l'homme, dans l'épaisseur du ligament large ou près de la trompe chez la femme). Ces dernières connexions topographiques s'expliquent par l'embryologie : la substance corticale, naissant d'une ébauche cœlomique voisine de l'éminence génitale, peut suivre les glandes sexuelles dans leur migration.

3° Les dernières enfin comprennent uniquement du tissu chromaffine : ce sont les paraganglions. A ce groupe on rattache la glande carotidienne, l'organe de Zuckerkandl, le paraganglion cardiaque et parfois même la glande coccygienne de Luschka.

Ces organes, en raison même de leur hétérogénéité, de leur dispersion, de leur très inégal développement d'un sujet à l'autre, apportent une grave complication dans l'étude expérimentale des fonctions surrénales. Le physiologiste ne peut négliger leur existence.

III

L'INSUFFISANCE SURRÉNALE EXPÉRIMENTALE

A. — *LES EXPÉRIENCES D'ABLATION OU DE DESTRUCTION « IN SITU » DES GLANDES SURRÉNALES*

LES PROCÉDÉS

Les physiologistes ont employé des procédés fort différents pour supprimer les surrénales, selon qu'ils se proposaient de réaliser une insuffisance aiguë ou lente. Certains modes de destruction *in situ* ont été inspirés par la crainte de léser les organes voisins ou encore par le désir de détruire un des deux tissus constituants à l'exclusion de l'autre. En fait, tous peuvent avoir leur indication ou leur utilité.

Il convient d'aborder la glande par voie lombaire plutôt que par laparotomie médiane ou latérale : l'opération entraîne un choc moindre. La technique est celle suivie pour la découverte des nerfs splanchniques. L'excision se fait, plus ou moins aisément suivant le sujet d'expérience, aux ciseaux et à la pince, ou mieux encore à l'aide d'une sonde cannelée à extrémité recourbée en crochet, tranchante par son bord concave. L'instrument, quel qu'il soit, doit rester au contact du tissu glandulaire ; sinon, dans une échappée, il risque de sectionner le nerf splanchnique ou de déchirer la veine cave. Il faut enlever la glande d'un bloc plutôt que par morcellement. L'hémorragie est généralement minime, même chez le chien ; il n'y a d'autre ligature à effectuer que celle de la veine surrénale.

Chez certains animaux la capsule droite est si intimement unie à la veine cave qu'on ne peut l'en détacher complètement à moins qu'on ne pédiculise la paroi vasculaire. J. Camus use d'une pince métallique faite d'une petite lamelle de zinc repliée sur elle même, pince qu'on glisse et serre à l'union du fragment de glande laissé en place et du vaisseau.

L'extirpation à la curette est peu recommandable. Langlois l'a justement critiquée, car elle risque d'être incomplète, à l'insu de l'opérateur. Cependant c'est le procédé qu'il faut mettre en œuvre quand, à l'exemple de Houssay, on se propose d'évider de sa substance médullaire la glande préalablement fendue sur son bord externe. Mais il est indispensable de pratiquer ultérieurement l'examen histologique de l'organe pour vérifier que l'ablation tentée a bien été complète.

La cautérisation ignée s'impose comme procédé de choix chez la grenouille (Abelous et Langlois) ; elle permet de détruire la surrénale sans léser le rein, malgré les rapports intimes qu'offrent les deux organes.

Les injections interstitielles de liquides caustiques ou sclérosants ont été aussi employées par les auteurs qui cherchaient à réaliser une destruction lente de la glande, dans le dessein de reproduire le syndrome addisonien. Tour à tour ils ont injecté dans le parenchyme glandulaire : de l'alcool, de l'acide chromique, du chlorure de zinc (Oppenheim et Lœper), de l'acide arsénieux (Pende), des acides gras d'huile végétale (J. Camus et Porak), des extraits éthérés ou chloroformés de bacilles tuberculeux, des toxines (Oppenheim et Lœper), etc.

La ligature des veines a été utilisée dans le même but (Torrini, Martinotti...). Retenons que l'exclusion de la glande n'est pas, en ce cas, réalisée de façon certaine, à cause des anastomoses fréquentes qui unissent le système veineux surrénal aux veines de voisinage (Hartmann et Blatz, Gley et Quinquaud).

L'énervation de la glande, ainsi que Pende, le premier, l'a montré, entraîne au bout de quelques semaines une atrophie presque exclusivement localisée au tissu chromaffine.

Les radiations ont été préconisées comme moyen de destruction ménagée. Zimmern et Cottenot ont usé des rayons X ; Wislowsky et Crowe, Lacassagne et Samssonow du radium.

Enfin les sérums cytotoxiques ont eu leurs partisans. Ainsi, Bernard et Bigart, après injections répétées d'une macération de surrénales de cobaye au canard, ont observé que le sérum de ce canard tuait les cobayes en produisant des lésions capsulaires graves. Les troubles engendrés par l'injection consistaient en parésie, anorexie, amaigrissement rapide ; suivant la dose, la mort survenait dans un délai de quelques heures à quelques jours. Des faits analogues ont été observés par Abbot, Yates, Sartirana, Gildersleeve, van Calcar, Bogomolez...

*
* *

On a pratiqué ces expériences d'ablation ou de destruction surrénale sur les animaux les plus divers, mais surtout sur le chien, le chat, le lapin, le cobaye, le rat. Le choix des animaux à sang froid, de la grenouille en particulier, a été dicté par l'espoir (que l'expérience a justifié) de voir les accidents de l'insuffisance surrénale se dérouler plus lentement et devenir plus accessibles à l'analyse chez des animaux à échanges nutritifs normalement ralentis. Les poissons enfin, chez qui tissus cortical et chromaffine forment des organes distincts, étaient tout désignés pour servir à des expériences d'ablation élective. Biedl, en 1899, s'est adressé au chien de mer et à la raie et, grâce à ce choix, a pu fixer les troubles qui résultent de l'ablation du corps interrénal, équivalent cytologique du cortex des mammifères.

LES RÉSULTATS

Les suites de la surrénalectomie diffèrent selon que l'ablation est totale, partielle ou élective.

ABLATION TOTALE

L'ablation complète entraîne la mort à brève échéance. C'est une question d'heures, rarement de jours. La survie, variable selon l'espèce à laquelle appartient l'animal opéré, augmente quelque peu si la surrénalectomie a été réalisée en deux temps. C'est ce qui ressort des tableaux suivants empruntés à Strohl et Weiss.

1° Durée de survie après ablation des deux surrénales en un temps

Animaux opérés	*Délai entre l'opération et la mort (en heures)*
Chiens	22 à 138
Chats	15 à 47
Lapins	8 à 14
Cobayes	4 à 9
Rats	15 à 19
Souris	8 à 13
Hérissons	4
Belettes	21
Grenouilles	22 à 45

2° Durée de survie après ablation des surrénales en deux séances, séparées par un intervalle d'un mois

Animaux opérés	*Délai entre la deuxième opération et la mort*
Chiens	109 à 124
Chats	30 à 70
Lapins	21 à 76
Grenouilles	30 à 66

La seconde surrénale extirpée fut, sans exception, trouvée plus grosse que la première.

Les cas de survie indéfinie : le rôle des capsules accessoires. — Il arrive cependant que certains animaux — surtout les lapins (Hultgren et Anderson, Krichtlopenko, Kahn), les rats gris (Boinet) ou albinos (Lewis) — résistent, parfois indéfiniment, à l'ablation bilatérale de leurs surrénales. On invoque, pour expliquer ces exceptions, l'existence de capsules

accessoires qui suppléent les organes supprimés et qui, à l'autopsie, se montrent effectivement hypertrophiées et fort vascularisées. Nombre d'auteurs ont rapporté des faits de ce genre.

Les surrénales surnuméraires, de règle chez le rat (Langlois, Wiesel), chez le lapin, manquent, par contre, chez le cobaye : aussi ce dernier succombe-t-il toujours à la surrénalectomie.

Notons que certains cas de survie s'expliquent plus simplement encore par l'emploi d'une technique défectueuse qui n'a permis de réaliser qu'une exérèse incomplète.

La symptomatologie de l'insuffisance surrénale aiguë. — L'animal qui doit mourir, à bref délai, de l'ablation de ses surrénales présente un ensemble d'accidents dont le tableau, bien souvent tracé, se montre assez uniforme, quel que soit le sujet opéré.

Chez le chien, le chat, le lapin, le rat, après une période latente de quelques heures, les troubles apparaissent insidieusement. L'opéré devient triste, apathique ; il reste couché, immobile, et respire difficilement. Forcé à se mouvoir, il offre une démarche incertaine et se fatigue très vite. Peu à peu son état de prostration augmente. Il ne mange pas. On a noté parfois des vomissements, l'arrêt de la digestion ; chez le chat, une forte salivation. La pression artérielle baisse d'abord brusquement de 20 à 30 millim. Hg., puis progressivement (Szymonowics, Boruttau, Strohl et Weiss, Gautrelet et Thomas...) ; elle peut cependant se maintenir parfois plusieurs heures à un niveau sensiblement normal (Lewandowsky, L. Camus et Langlois, Sw. Vincent, Hoskins et Mc. Clure, Gley et Quinquaud, Bazett...). Le cœur est lent, irrégulier ; le pouls petit et faible. La respiration, d'abord accélérée, devient rare et profonde aux approches de la mort. La température s'abaisse surtout dans les dernières heures (Hultgren et Anderson) ; la régulation thermique ne joue plus (Gautrelet et Thomas). Parfois, quand l'évolution morbide touche à sa fin, on constate des réactions exagérées sous l'influence d'excitations sensitives. Les convulsions sont fréquentes chez le lapin (Brown-Séquard, Tizzoni), mais non chez le chat, ni le chien (Hultgren et Anderson).

Les troubles nutritifs ne s'observent nettement que si l'on a mis en œuvre un procédé de destruction lente des capsules. Quelques auteurs, notamment Elliott, Pende, ont signalé l'amaigrissement progressif des animaux qui survivent quelques semaines. Athanasiu et Gradinescu ont appelé l'attention sur le ralentissement ou même l'arrêt des échanges entre le sang et les tissus. La nutrition azotée est quelque peu modifiée ; le coefficient azoturique s'abaisse (Noël Paton, Mariani), la créatine apparaît dans l'urine (Roux et Taillandier). Mais c'est surtout le métabolisme des hydrates de carbone qui est troublé : le taux sucré du sang se réduit (Bierry, Porges, Freund et Marchand, Marañon), le glycogène hépatique diminue ou disparaît (Porges, Schwartz, Wacker, Hueck et Kosch), la sensibilité de l'animal à l'insuline s'accuse (Lewis, Hallion et Gayet).

Cependant, Catan, Houssay et Mazocco, expérimentant sur des rats

et des lapins surrénalectomisés depuis plusieurs semaines, n'ont pu observer d'hypoglycémie, ni de réduction des réserves glycogéniques. Mais ces animaux, précisément du fait qu'ils avaient survécu à la suppression de leurs surrénales, compensaient sans nul doute les troubles nutritifs que l'opération occasionne quand elle doit être mortelle.

La pigmentation de la peau et des muqueuses, qui est un des caractères les plus saisissants de la maladie d'Addison, n'a pu être observée qu'exceptionnellement chez les animaux décapsulés (Nothnagel, Tizzoni, Marino-Zucco). L'accumulation de pigment décrite par Boinet dans les tissus et organes n'a pas été confirmée. Toutefois les téguments présenteraient, en cas de déficit surrénal, une aptitude latente à élaborer davantage de pigment, à en juger par les expériences suivantes : Meirowsky a constaté qu'un excès de mélanine apparaît dans des fragments de peau prélevés sur des sujets morts de maladie d'Addison, si les pièces sont conservées à la chaleur et à l'humidité. Le phénomène ne s'obtient plus lorsque le sujet a succombé à une autre affection. Kœnigstein, Biedl et Hofstätter ont observé des faits analogues sur la peau des chiens décapsulés. Les résultats ont été négatifs sur le lapin et les autres rongeurs.

A l'autopsie, certains auteurs ont signalé des hémorragies du système nerveux central, des lésions du plexus cœliaque et des nerfs périphériques ; les cellules nerveuses de la moelle, du cerveau, du cervelet, offrent un état fissuraire particulier (Ettlinger et Nageotte, Donetti).

Chez les chiens et les lapins décapsulés, on trouve, d'après Pinzi, de graves altérations de la muqueuse gastrique : œdème, hémorragies, ulcères de caractère atone.

More et Purinton ont noté la fréquence des coagulations intracardiaques.

*
* *

Chez la grenouille, la surrénalectomie bilatérale au thermo-cautère n'est tout d'abord suivie d'aucun trouble. Cet intervalle libre dure environ vingt-quatre heures, puis les désordres se manifestent ; l'animal est plus lent à se mouvoir, il réagit mal aux excitations ; jeté à l'eau, il exécute quelques mouvements de nage, puis coule au fond du bocal et tarde à remonter à la surface. La parésie et l'incoordination motrice affectent tout d'abord les membres postérieurs, puis se généralisent rapidement. Les excitations les plus douloureuses restent alors sans réponse. La respiration se ralentit, la pupille se rétrécit, les contractions cardiaques s'affaiblissent et s'espacent et l'animal meurt. L'échéance fatale survient plus tôt si la grenouille décapsulée est mise en état de fatigue par des excitations répétées (Abelous, Albanèse).

Récemment (1921) Giusti, résumant ses expériences de cautérisation ignée des surrénales (faites sur 200 grenouilles et 300 crapauds), a confirmé l'effet ordinairement mortel de la décapsulation lorsqu'elle est bilatérale, l'innocuité, par contre, de l'intervention si elle porte sur une

seule glande. Le crapaud survit dans 30 o/o des cas d'ablation totale : ce résultat rappelle celui qu'on observe parfois chez le lapin et le rat. Les animaux ne présentèrent comme troubles qu'une asthénie progressive, surtout accusée aux approches de la mort.

ABLATION PARTIELLE, UNILATÉRALE

L'ablation d'une seule glande laisse d'ordinaire l'opéré indemne. Cependant, l'hypertrophie de l'autre surrénale et des capsules accessoires (Stilling) traduit un effort de compensation, donc un déficit réel quoique latent (1). L'hyperplasie et la multiplication cellulaires se voient surtout au niveau de la corticale mais aussi, bien qu'atténuées, dans la zone médullaire (Lucibelli, Simonds, Karas Kacheff, Pende). Très souvent l'animal unicapsulé maigrit (Abelous et Langlois, Hultgren et Anderson, Elliot et Tuckett). Il présente parfois des troubles nerveux tardifs (Tizoni, Alezais et Arnaud). Il est, suivant Pende, en état de miopragie surrénale et résiste médiocrement aux infections et intoxications (2). S'il s'agit d'une femelle gravide, l'avortement est constant (Silvestri et Tosatti). Les jeunes chiens souffrent d'un retard de développement (Ferreira de Mira).

Pour préserver les opérés de la mort, une quantité de parenchyme glandulaire moindre que celui représenté par une capsule peut suffire. D'après Langlois, la conservation de 1/6 à 1/11 du tissu total permet d'ordinaire la survie des animaux. Biedl, de son côté, a vu que des chats, des lapins, des chiens résistent à une surrénalectomie qui épargne le quart d'une capsule, soit le huitième des deux glandes.

Mais il faut ici faire intervenir, en outre, la notion qualitative ; c'est-à-dire préciser, des deux tissus — cortical et médullaire — qui entrent dans la constitution des surrénales, lequel est indispensable à la vie.

ABLATION ÉLECTIVE

On devait tenter d'élucider ce point par des expériencss d'ablation élective. Or, suivant les expérimentateurs, les résultats de ces exérèses partielles ont été fort différents.

Vassale et Zanfrognini (3) ont tenté d'enlever chez le chat et le lapin la

(1) Stilling. Zur Anatomie der Nebennieren. *Virchow's Arch* , 1887, t. 109, p. 324, Note sur l'hypertrophie compensatrice des capsules surrénales. *Revue de Méd.*, 1888, t. 9, p. 459. — Uber die kompensatorische Hypertrophie des Nebennieren. *Virchow's Arch.*, 1889, t. 118, p. 569. Quelques expériences nouvelles sur la maladie d'Addison. *Rev. de Méd.*, 1890, t. 10, p. 808.

(2) Cependant Charrin et Langlois, Oppenheim ont constaté le fait contraire. Ils avaient soin d'injecter toxines et poisons à des animaux complètement remis de leur décapsulation unilatérale.

(3) Vassale et Zanfrognini. Sur l'exportation de la substance médullaire des capsules surrénales. *Arch. ital. Biol.*, 1902, t. 38, p. 175 et *C. R. Soc. Biol.*, 1902, t. 54, p. 710, 811 et 1124.

substance médullaire en laissant intacte la corticale : leurs animaux sont morts rapidement. Lorsqu'au contraire ces physiologistes épargnaient quelque fragment médullaire, leurs opérés ne succombaient qu'au bout de plusieurs semaines dans un état de cachexie plus ou moins avancée. Ces faits ont été confirmés par Ciuffi. De leur côté, H. et A. Cristiani ont prétendu que, chez le rat, l'ablation partielle des surrénales ne permet la survie que si le moignon renferme un peu de tissu médullaire (1).

Par contre, les physiologistes qui ont abordé plus récemment le même sujet considèrent que la substance médullaire n'a qu'une importance secondaire : c'est à la corticale qu'ils attribuent la fonction essentielle.

Biedl a mis à profit, pour résoudre le problème, les données de l'anatomie comparée. Il s'est adressé au chien de mer et à la raie, chez qui les tissus interrénal et surrénal ont conservé leur indépendance originelle. Or, l'ablation du corps interrénal, cet équivalent du cortex, entraîne fatalement, en deux à trois semaines, la mort du sujet avec les symptômes de parésie propres à l'insuffisance capsulaire totale. Quand il y a survie, ce qui se voit surtout avec le chien de mer, l'autopsie démontre régulièrement l'existence de glandules aberrantes hypertrophiées. La contre-épreuve ne saurait être faite chez les mêmes animaux, car le corps surrénal, par sa division et sa dispersion, ne se prête pas à une exérèse complète ; mais elle peut être réalisée chez les mammifères. Ainsi Biedl (2) enlève l'une des surrénales et resèque toute la partie moyenne de l'autre, de manière à réduire cette seconde glande à ses deux pôles de tissu cortical : les opérés survivent. Wheeler et Sw. Vincent (3) suppriment au thermocautère toute la moelle surrénale sans observer la mort de leurs sujets. Résistent également à l'opération, les chiens sur lesquels Houssay et Lewis (4) pratiquent d'un côté l'ablation capsulaire, de l'autre l'évidement médullaire à la curette. Ce sont enfin d'identiques résultats qu'obtiennent Wislowky et Crowe, Lacassagne et Samssonow en détruisant la substance médullaire, à l'exclusion du cortex, par le rayonnement caustique du radium soigneusement dosé. Antérieurement à toutes ces recherches, Pende avait bien vu que l'énervation de la surrénale provoque, dans un délai de quelques semaines, la régression atrophique du tissu médullaire ; et cependant l'animal, décapsulé de l'autre côté, survit indéfiniment.

Ces expériences sont fort intéressantes et leur signification paraît claire.

(1) Cristiani, H. et A. Rôle prépondérant de la substance médullaire des capsules surrénales dans la fonction de ces glandes. *C. R. Soc. Biol.*, 1902, t. 54, p. 710.

(2) Biedl. Innere Sekretion, 2e édit., 1913, t. 1, p. 376.

(3) Wheeler et Vincent. The question of the relative importance to life of cortex and medulla of the adrenal bodies. *Trans. roy. Soc. Canada*, 1917, t. 11, pp. 125-127.

(4) Houssay et Lewis. Technique de l'extirpation de la partie médullaire des surrénales. *C. R. Soc. Biol.*, 1921, t. 85, p. 1209, et Importance comparative des parties médullaire et corticale des surrénales. *C. R. Soc. Biol.*, 1921, t. 85, p. 1210.

Puisque l'ablation des deux capsules est fatale et que la destruction de la médullaire ne l'est pas, il faut bien conclure avec Sw. Vincent que le cortex jouit d'une fonction capitale. Après surrénalectomie bilatérale, c'est son déficit qui tue.

Cependant il serait imprudent d'affirmer que le tissu chromaffine ne joue pas également un rôle essentiel et vital. Sans doute aucune des tentatives qui visent à son ablation exclusive n'entraîne la mort ; mais aucune, à vrai dire, ne réalise sa suppression complète. L'évidement médullaire des capsules détruit sa partie principale ou condensée, mais épargne toute sa portion dispersée dans les paraganglions. Ces organes, développés fort inégalement suivant les sujets, disséminés dans de multiples régions où l'opérateur ne peut songer à les atteindre, constituent, avec la dualité structurale des capsules, l'obstacle principal à la solution expérimentale du problème surrénal.

INTERPRÉTATION DES ACCIDENTS OFFERTS PAR LES SUJETS DÉCAPSULÉS

Que sont donc ces fonctions des surrénales si importantes que la vie en dépend ? L'analyse des désordres morbides offerts par l'animal décapsulé ne permettra-t-elle point de les reconnaître ou tout au moins de les soupçonner ?

Certains traits du tableau symptomatiqne — l'asthénie progressive, les troubles respiratoires et digestifs, les convulsions terminales — suggèrent l'idée que l'animal privé de ses surrénales meurt d'intoxication. Brown-Séquard, puis Abelous et Langlois ont surtout défendu cette thèse. En fait le sang et les extraits de tissus (muscles) d'un sujet mort d'ablation capsulaire, lorsqu'on les injecte à un congénère normal, n'engendrent que des troubles insignifiants ; mais ils se montrent fort nocifs si le sujet qui les reçoit vient d'être surrénalectomisé (Abelous et Langlois). On a noté aussi que la toxicité urinaire des opérés s'exagère (Mariani).

Les poisons en cause offriraient quelque analogie dans leur mécanisme d'action avec le curare : ils paralyseraient les terminaisons des nerfs moteurs (Abelous et Langlois). Cependant Gourfein, Hultgren et Anderson et tout récemment P. Gley ont constaté que l'excitabilité électrique des nerfs et des muscles persiste jusqu'à la fin. Soler, de son côté, admet que l'action toxique ne porte pas sur le complexe neuro-musculaire, mais sur les centres cérébraux mêmes : la zone psycho-motrice se montre hypo-excitable chez les sujets décapsulés.

L'origine de ces poisons serait à rechercher dans le métabolisme du muscle en activité. Les phénomènes morbides s'aggravent en effet chez les décapsulés soumis à un exercice fatigant (Albanèse, Abelous et Langlois, Asher). La toxicité de leurs tissus (suc musculaire) se renforce

(Asher). Mais l'action défavorable de la fatigue ne se vérifie-t-elle pas au cours de toutes les infections et intoxications ?

L'hypertrophie des surrénales que les histologistes décrivent dans certains états réputés pour accroître les auto-intoxications (travail musculaire, grossesse, inanition, néphrectomie, intoxication biliaire expérimentale) peut s'interpréter comme la preuve d'une suractivité fonctionnelle. Et comme les modifications cytologiques portent essentiellement sur le cortex, c'est à lui qu'on prête généralement la fonction antitoxique.

Cette fonction, sans doute, vise aussi les poisons exogènes, ainsi qu'il résulte des deux séries de constatations suivantes : *a)* neutralisation *in vitro* de certaines substances toxiques (nicotine, phosphore, poisons de l'urine, venins) par leur mélange avec du tissu surrénal avant injection à l'animal réactif (Abelous, Charrin et Langlois, Myers, Oppenheim...) ; *b)* sensibilité accrue des animaux décapsulés aux intoxications par l'atropine, la nicotine, la morphine, le curare, la strychnine (Albanèse, Abelous et Langlois, Charrin et Langlois, Oppenheim, Lewis, Lewis et Torino, Crivellari...). Mais, d'après J. Camus et Porak, cette sensibilité s'expliquerait plus simplement par la déchéance de l'organisme et de ses fonctions d'excrétion.

Tels sont, résumés, les principaux fondements expérimentaux du rôle antitoxique des surrénales. Ce rôle, on le voit, est hypothèse plausible plus que vérité rigoureusement démontrée.

Par ailleurs, l'hypotension, l'hypoglycémie, l'hypothermie des animaux décapsulés laissent présumer que les glandes dont l'ablation entraîne de tels symptômes interviennent normalement dans l'entretien de la circulation, dans la régulation du métabolisme hydrocarboné et, par suite, dans l'énergétique biologique. Cependant il ne s'agirait là pour certains auteurs (Hoskins et Weelon, G. N. Stewart) que d'une symptomatologie banale, commune à tous les traumatismes prochainement mortels (1). Et ces divers troubles, d'apparition plus ou moins tardive, s'expliqueraient simplement par les progrès de l'intoxication qui se développe en l'absence des surrénales, sans qu'on doive invoquer la suppression d'une fonction spécifique remplie par ces organes dans le maintien du tonus cardio-vasculaire et de l'équilibre glycémique.

Mais ici interviennent d'autres données expérimentales fort significatives.

(1) G. N. Stewart. Adrenal insufficiency. *Endocrinology*, mai 1921, t. 5, n° 3, p. 283-306.

B. — *LES INTERVENTIONS SUPPLÉTIVES OU COMPENSATRICES DU DÉFICIT CAPSULAIRE*

Très généralement nous jugeons les fonctions d'un organe, non seulement d'après les symptômes de déficit qu'entraîne son ablation, mais aussi, chaque fois qu'il est possible, d'après les phénomènes inverses que doivent susciter sa restauration, sa suppléance ou sa suractivité provoquée. C'est une telle contre-épreuve que les physiologistes ont tenté d'obtenir lorsque, pour neutraliser les effets de l'ablation des surrénales, ils ont eu recours à la greffe de ces organes, à l'injection de leurs extraits, à la transfusion du sang qui en provient.

GREFFE

Les expériences de transplantation n'ont le plus souvent donné que des échecs : le greffon s'est nécrosé ou résorbé rapidement et n'a pu préserver de la mort l'animal décapsulé.

Dans quelques cas, certains auteurs ont pu observer la persistance d'éléments corticaux ; la moelle, par contre, était dégénérée (Poll, H. et A. Cristiani, Stilling), ce qui n'est pas pour surprendre, puisque la seule énervation de la surrénale *in situ* engendre ce résultat (Pende).

Cependant Haberer et Stoerk ont obtenu 50 o/o de succès chez le chien, en implantant dans le rein voisin un fragment de capsule dont les vaisseaux nourriciers étaient conservés. Les animaux ainsi préparés supportèrent sans accident la surrénalectomie bilatérale, mais succombèrent à l'ablation ultérieure du rein porte-greffe. Les examens histologiques établirent que la glande ectopiée était bien complète, faite de tissu médullaire et cortical.

INJECTIONS D'EXTRAITS, TRANSFUSION (1)

Les injections d'extraits, tentées par Brown-Séquard dès ses premières expériences (2), puis par Abelous et Langlois dans le but de prévenir la mort après décapsulation, se sont montrées toujours inefficaces. Tout au plus les auteurs ont-ils constaté parfois l'amélioration passagère de quelques

(1) Langlois. Thèse Doct. ès Sc. Paris, 1897, *in Trav. Lab. Richet*, IV, p. 71.

(2) Brown-Séquard. Influence de l'extrait aqueux des capsules surrénales sur des cobayes presque mourants à la suite de l'ablation de ces organes. *C. R. Soc. Biol.*, 1892, t. 45, p. 410. Influence heureuse de la transfusion du sang normal après l'extirpation de capsules surrénales chez le cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, 1893, t. 46, p. 467.

troubles : suppression des convulsions, diminution de la faiblesse musculaire, relèvement temporaire de la pression artérielle, atténuation de l'hypothermie... L'évolution morbide n'a pas été enrayée ; exceptionnellement le terme fatal en a paru quelque peu retardé (Hultgren et Anderson, Strohl et Weiss).

Les effets de la transfusion ne se sont guère révélés plus favorables ; sans doute Brown-Séquard (1851 et 1892), Abelous et Langlois ont observé que, si on injecte à un animal décapsulé qui agonise le sang d'un sujet sain de même espèce, on prolonge notablement la survie. Mais à ces expériences s'opposent celles plus récentes de Battelli et Stern qui établirent une circulation carotidienne croisée entre deux chiens, l'un privé de ses capsules, l'autre normal : au bout de quelques heures de transfusion réciproque les deux animaux moururent (1).

Si les extraits n'ont pas donné les résultats d'ordre supplétif qu'on escomptait, par contre, ils en ont fourni d'inattendus et de première importance. Etudiant systématiquement l'action des macérations d'organes en injection intraveineuse, Oliver et Schafer (1894-1895), les premiers, ont vu et décrit les phénomènes remarquables qu'on obtient avec le tissu surrénal et plus précisément médullo-surrénal (2). Nombre d'expérimentateurs ont confirmé aussitôt et complété les constatations des physiologistes anglais. Ces extraits élèvent la pression artérielle par vaso-constriction, ralentissent le cœur normalement innervé, mais l'accélèrent après vagotomie, — dilatent la pupille (Lewandowsky) surtout après arrachement du ganglion cervical supérieur (Meltzer et Auer), — modèrent le tonus et les mouvements du tractus gastro-intestinal (Boruttau), — provoquent l'horripilation (Lewandowsky), — stimulent certaines sécrétions telles que la salivaire (Langley) et tout particulièrement la glyco-sécrétion (F. Blum), bref déclenchent toutes les activités fonctionnelles que régit le sympathique.

Ces constatations ont naturellement incité les chimistes à isoler, caractériser et reproduire synthétiquement le principe actif contenu dans les extraits. Elles ont conduit à découvrir l'adrénaline et à localiser sa sécrétion dans la médullo-surrénale.

(1) Battelli et Stern. Circulation croisée entre un animal privé de capsules surrénales et un animal normal. *C. R. Soc. Biol.*, 1910, t. 68, p. 909.

(2) Oliver et Schafer. The physiological effects of extracts of the suprarenal capsules. *Journ. of Physiol.*, 1894, t. 16 et 17 (Proc. phys. soc. *Ibid.*, 1895, t. 18, p. 231).

IV

LA MÉDULLO-SURRÉNALE GLANDE ADRÉNALINOGÈNE

A. — *L'ADRÉNALINE*

La découverte de l'adrénaline (1). — C'est un des plus beaux succès obtenus par la chimie biologique que l'isolement, à l'état pur, de la substance active des extraits surrénaux. Presque simultanément, et à l'insu l'un de l'autre, Takamine et Aldrich obtinrent, en 1901, le produit à l'état cristallisé. Mais il serait injuste d'oublier les chercheurs moins heureux qui, par leurs efforts, préparèrent ce résultat.

Vulpian, on le sait, avait signalé, dès 1856, la coloration verte que prennent le tissu médullo-surrénal et le sang efférent de la glande au contact du perchlorure de fer. Krukenberg établit plus tard ce fait important que le chromogène, en raison de certaines de ses propriétés (réaction avec les sels de fer, pouvoir réducteur, coloration par les agents oxydants), devait être apparenté à la pyrocatéchine.

Sitôt après qu'Oliver et Schafer eurent publié leur mémoire, Moore émit l'opinion que la substance active des extraits surrénaux s'identifiait avec le chromogène décrit par Vulpian.

Frankel obtint, en traitant l'extrait surrénal par l'alcool, l'acétone, l'éther, une préparation physiologiquement active qu'il dénomma sphygmogénine. Mais il ne donna aucun critère de la pureté de cette substance et ne tenta d'en établir ni la composition centésimale, ni la formule empirique.

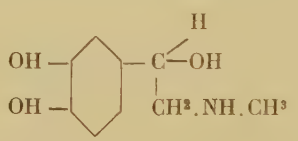
Des travaux qui préparèrent la découverte de l'adrénaline, les plus importants furent ceux d'Abel et surtout de v. Furth. Ce dernier, par des recherches persévérantes, en améliorant chaque fois sa technique, réussit à extraire des surrénales un principe extraordinairement actif, dont l'injection au lapin, à la dose de 0 gr. 000025, élevait la pression au point d'en doubler la valeur initiale. Abel, ultérieurement, compara le produit obtenu par v. Furth avec l'adrénaline cristallisée de Takamine et ne trouva de différence entre les deux corps ni dans leur action sur la pression artérielle, ni dans l'intensité de la réaction colorée qu'ils donnent avec les sels de fer.

(1) Sw. VINCENT a donné de cette découverte un historique détaillé (avec bibliographie) dans son article « Innere Sekretion », *Ergebn. d. Physiol.*, 1910, pp. 561-566.

Préparation de l'adrénaline. — Les méthodes de préparation comportent essentiellement deux temps. Il faut d'abord éliminer des extraits surrénaux — par l'alcool ou l'acétate de plomb — les substances inactives ; puis, par l'addition d'ammoniaque concentrée, précipiter l'adrénaline. Celle-ci est purifiée par dissolution dans les acides et reprécipitation par l'ammoniaque. Elle se présente finalement sous forme d'amas cristallins, d'aiguilles prismatiques et de tablettes rhomboïdales.

Méthode de G. Bertrand. — La méthode d'isolement la plus recommandable est celle de G. Bertrand. Elle consiste en une extraction des glandes surrénales de cheval par de l'alcool contenant de l'acide oxalique. Les albumines ne se dissolvent pas et la base passe en solution sous la forme d'un oxalate ; l'extrait qu'on obtient après l'évaporation de l'alcool est traité par l'éther de pétrole qui dissout les graisses et les lipoïdes. De la solution aqueuse on précipite exactement l'acide oxalique par l'acétate de plomb et c'est dans ce liquide qu'on sépare l'adrénaline par l'ammoniaque après concentration dans le vide. G. Bertrand a obtenu 1 gr. 25 d'adrénaline en partant de 1 kilogramme de capsules surrénales de cheval.

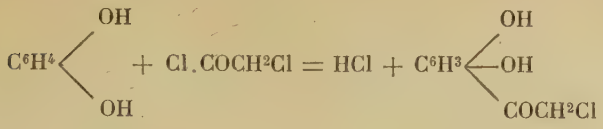
Formule de constitution. — Les recherches de Aldrich, G. Bertrand, Abderhalden et Berger, Jowett, Friedmann, v. Fürth, Pauly, Stolz... ont finalement permis d'attribuer à la substance comme formule empirique $C^9H^{13}NO^3$ et comme formule de constitution :



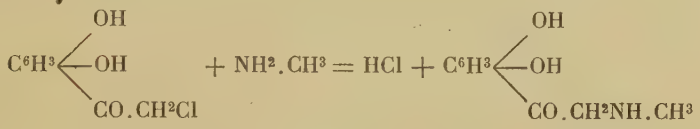
L'adrénaline contient un noyau de benzène substitué en 2, 5, 6. Dans la molécule existent trois oxhydriles, dont deux en position 5 et 6 sur le noyau. La molécule renferme un groupement méthyl-aminé.

Synthèse. — Stolz, en 1904, a réussi, par voie synthétique, à obtenir une substance qui, par ses propriétés pharmacodynamiques, s'identifie à l'adrénaline naturelle.

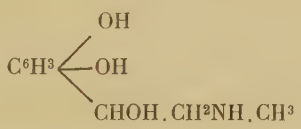
« On part de la pyrocatéchine que l'on condense avec le chlorure de chloracétyle. On peut employer celui-ci tout formé et on ajoute dans ce cas une trace de chlorure de zinc comme catalyseur ; ou bien on mélange la pyrocatéchine avec de l'acide chloro-acétique et de l'oxychlorure de phosphore ; en chauffant ce mélange au bain-marie, le chlorure de chloracétyle perd une molécule d'acide chlorhydrique et s'unit avec la pyrocatéchine en formant la chloroacétopyrocatéchine :



La suspension alcoolique de la chloroacétopyrocatéchine est ajoutée à une solution aqueuse concentrée et froide de méthylamine. Il se produit tout d'abord une dissolution due au caractère acide des groupements phénoliques du noyau de la pyrocatéchine, et il se sépare ensuite la méthylaminoacétopyrocatéchine qui est très peu soluble dans l'eau. On la recueille et on la lave à l'alcool et à l'éther :



Le produit ainsi obtenu est réduit par l'amalgame d'aluminium ou par des procédés électrolytiques, la réduction transformant le groupement acétonique en une fonction alcoolique secondaire : c'est ainsi que l'on obtient l'adrénaline racémique :



Cette réduction se réalise malaisément, à cause de la facilité avec laquelle les amino-acétones perdent leur fonction aminée.

Pour séparer les deux isomères optiques, on emploie le sel de la base avec un acide actif, l'acide tartrique par exemple ; en traitant par l'alcool méthylique le mélange des tartrates d'adrénaline c'est le *d*-tartrate de *d*-adrénaline qui se dissout et il reste le *d*-tartrate de l'adrénaline gauche qui est moins soluble. En transformant ce dernier en chlorhydrate on obtient l'adrénaline industrielle synthétique » (1).

Les surrénales n'élaborent et ne renferment que de l'adrénaline gauche.

Propriétés chimiques. — A cause de son caractère basique, l'adrénaline forme avec les acides des sels qui, en général, n'ont pas grande tendance à la cristallisation. Elle se dissout également dans la soude grâce à ses fonctions phénoliques.

Elle donne plusieurs réactions colorées dues à la présence dans sa molécule de deux oxhydriles phénoliques.

Elle réduit les sels d'argent et d'or.

(1) E. Fourneau, *Préparation des médicaments organiques*. Baillière, Paris, 1921, pp. 161-162.

Une autre caractéristique de ses solutions réside dans la couleur rose, puis brune qu'elles prennent à l'air. Cette oxydation est accélérée d'une façon considérable par certaines oxydases, comme celles que l'on obtient de la poche à encre des seiches et de quelques champignons. Ces oxydases produisent rapidement des pigments noirs du type des mélanines. Il se pourrait que l'oxydation de l'adrénaline dans l'organisme animal se fît par un processus analogue.

Caractérisation et dosage colorimétrique. — Les réactions de coloration que donne l'adrénaline méritent au moins une énumération rapide, en raison de l'emploi qui en a été fait pour caractériser et doser la substance dans les humeurs et les tissus de l'organisme.

a) *Réaction au perchlorure de fer* (Vulpian). — Coloration verte due à la transformation du sel ferrique en sel ferreux. Vire au rouge par ébullition ; au pourpre, puis au carmin violet par addition ménagée d'un alcali.

b) *Réaction aux sels de chrome* (Henle). — Coloration ocre par addition d'un chromate alcalin.

c) *Réaction à l'acide osmique* (Mulon). — Coloration rose, puis brune, enfin noire. Les deux premières teintes indiquent l'oxydation de l'adrénaline, la dernière, la réduction de OSO^4.

d) *Réaction à l'iode* (Abelous, Soulié, Toujean). — Coloration rose par addition de teinture d'iode dont on enlève l'excès par agitation en présence de l'éther. Sensibilité au 1/2.000.000^e (Ewins). Kraus, Frankel et Ollers emploient l'acide iodique (iodate acide de potasse et quelques gouttes d'acide phosphorique) : coloration rouge vif. Sensibilité : 1/1.000.000^e (Ewins).

e) *Réaction au sublimé* (Mühlmann-Comessati). — Coloration rose, au bout d'une à trois minutes, par addition de quelques gouttes d'une solution à 1 ou 2 o/oo de sublimé. Sensibilité à 1/1.000.000^e (Ewins).

De cette réaction se rapproche celle de Grimbert. On introduit dans un tube à essai :

Acétate de soude. . . .	1 gr.
Eau distillée.	10 cc.

Après dissolution, on ajoute I à II gouttes de solution d'adrénaline au millième, puis III gouttes de sublimé à 5 o/o. Il se produit une belle coloration rouge très stable. Sensibilité au 1/1.000.000^e (Bailly).

f) *Réaction au ferricyanure de potassium* (Cevidalli). — Ebullition du liquide qu'on présume contenir de l'adrénaline pour précipiter les

albumines. Alcalinisation par l'ammoniaque. Addition de quelques gouttes d'une solution saturée à froid de ferricyanure de potassium : coloration rouge persistante.

g) *Réaction à l'oxyde de manganèse* (Zanfrognini). — Coloration rouge. Sensibilité 1/1.000.000e (Ewins).

h) *Réaction au persulfate sodique* (Pancrazio). — Addition, à dix volumes du liquide examiné, d'un volume d'une solution à 1 o/o de persulfate sodique et d'un peu de soude. Après quelques minutes, coloration rouge ou rose, plus ou moins intense selon la quantité d'adrénaline présente dans le liquide traité. Sensibilité 1/5.000.000e (Ewins).

i) *Réaction à l'acide phosphotungstique* (Follin, Cannon et Denis). — L'adrénaline étant un diphénol donne une réaction bleue (comme l'acide urique) avec l'acide phosphotungstique tel que le prépare Follin. La coloration est à peu près trois fois plus forte qu'avec un poids égal d'acide urique. La solution à 1/3.000.000e dans l'eau donne encore un résultat net.

Ces réactions, quand on les utilise pour la recherche et le dosage de l'adrénaline *dans les liquides organiques*, ne sont guère satisfaisantes. Leur mise en œuvre exige toute une série de conditions : la substance doit être à l'état pur et sa solution sensiblement neutre. La présence d'acide libre, celle des protéiques, trouble en effet le résultat de la recherche...

Ewins a fourni la preuve que certains composés organiques apparentés à l'adrénaline (les bases ammoniacales, la dihydroxyphényléthylamine, les bases méthyl et propyl correspondantes, l'amino-acétopyrogallol...) donnent les mêmes réactions colorées. Des réserves analogues sur la spécificité de ces méthodes d'identification avaient été formulées antérieurement par Waterman et Boddaert.

B. — LES PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES DE L'ADRÉNALINE (1)

Ce sont celles mêmes des extraits surrénaux que nous avons seulement énumérées plus haut, sans les décrire ; car leur étude eût fait double emploi avec la présente analyse.

Nous envisagerons, en des paragraphes distincts, l'action de l'adré-

(1) Pour la bibliographie de ce paragraphe on consultera les articles classiques de Sw. Vincent, Biedl, N. Pende, J. Sopeña, Scharpey-Schafer.

naline sur les divers appareils. Sauf indication contraire, c'est par *injection intraveineuse* de la substance que sont obtenus les effets ci-dessous relatés.

ACTION SUR L'APPAREIL CIRCULATOIRE

En 1895, Oliver et Schafer signalèrent, comme on sait, l'effet hypertenseur des extraits surrénaux, plus précisément de ceux préparés avec la zone médullaire des glandes. La découverte fut immédiatement con-

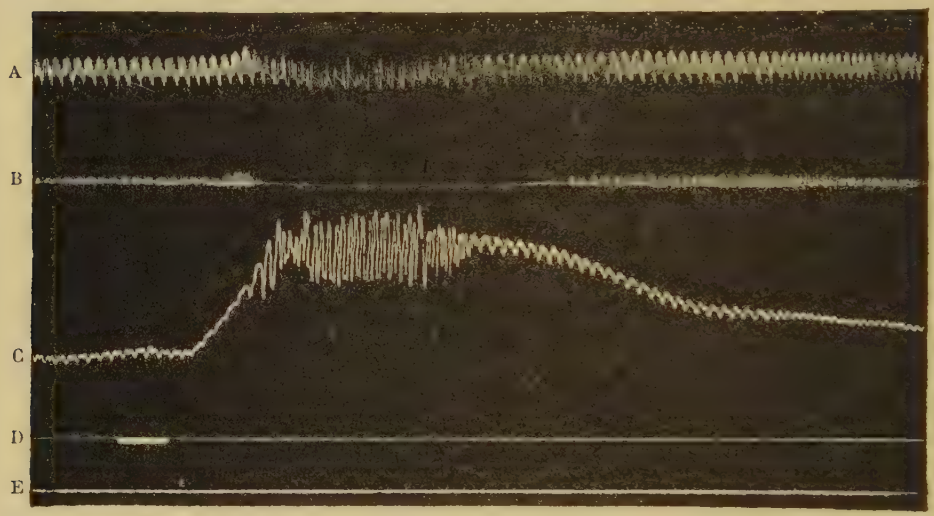


Fig. 3. — *Effet sur le cœur et la pression sanguine de l'injection d'extrait surrénal dans une veine, avec vagues intacts* (Oliver et Schäfer).

A, ventricules ; B, oreillettes ; C, pression artérielle ; D, signal ; E, le temps en secondes.

firmée de tous côtés (Cybulski et Szymonovicz, Frankel, Gottlieb, v. Furth, Sw. Vincent, Langlois, Livon).

Les extraits doivent leur pouvoir à l'adrénaline.

L'injection de quelques centièmes à quelques dixièmes de milligramme de cette substance dans les veines d'un animal quelconque (Lapin, Chat, Chien, etc...), détermine, après un bref temps perdu, une élévation marquée de la pression artérielle parfois précédée d'une chute minime et fugace. Simultanément le cœur se ralentit ; les battements auriculaires peuvent être temporairement supprimés. Assez rarement on voit alterner des phases de tachycardie et de bradycardie (fig. 4). Après vagotomie bilatérale (ou intoxication par l'atropine) le rythme s'accélère considérablement et l'hypertension atteint son plus haut degré.

L'effet cardio-vasculaire de l'injection ne dure guère plus de 3 à 4 minutes, mais peut se prolonger 10 à 15 minutes si l'animal est refroidi (Langlois). Habituellement une période passagère d'hypotension lui succède.

Les injections répétées n'engendrent ni accoutumance, ni effets cumulatifs : elles suscitent chaque fois les mêmes réactions.

Les extraits surrénaux provenant des animaux les plus divers manifestent les mêmes propriétés. Tous les vertébrés réagissent à leur injection (et à celle de l'adrénaline) de façon analogue, au degré près. L'épreuve a été faite par Biedl et Wiesel chez les Sélaciens, par Edwards chez la tortue, par Hartmann, Kilborn et Lang, chez les reptiles, les oiseaux...

Toutefois, il faut noter que l'hypertension habituellement observée fait place à de l'hypotension, lorsqu'on injecte des doses très faibles d'extrait ou d'adrénaline (Moore et Purinton, Pari, Hoskins et Mc Clure, Cannon et Lymann), pourvu qu'on ait choisi comme sujets d'expérience des mammifères, les rongeurs exceptés. Il y a plus. Chez un même animal nous verrons que les réactions vasculaires peuvent être, dans le même temps, de sens inverse selon le territoire vasculaire considéré.

Action sur le cœur et ses nerfs. — En s'adressant au cœur isolé, entretenu en survie par perfusion, Oliver et Schafer, Gottlieb, Gatin-Gruzewska et Maciag..., ont mis en lumière l'action directe qu'exerce l'adrénaline sur l'organe, dont les battements augmentent d'énergie et s'accélèrent après un ralentissement initial transitoire. On discute si la substance stimule le myocarde même (Oliver et Schafer), les ganglions (Gottlieb) ou les terminaisons nerveuses sympathiques (Elliott, Biedl, Dixon...). En tout cas, l'excitation se montre efficace au point de ranimer le cœur épuisé ou paralysé par l'action toxique du chloral, des sels de potasse, peut-être même du chloroforme (Gottlieb). Ces constatations expérimentales ont conduit à la pratique des injections intraveineuses ou intracardiaques d'adrénaline comme traitement des syncopes anesthésiques et des états de collapsus engendrés par certaines toxi-infections, les chocs, etc...

Le ralentissement du cœur, *in situ*, qu'entraîne l'injection intraveineuse d'adrénaline est essentiellement d'origine centrale. Si le cœur est soustrait à l'action cardio-modératrice du bulbe par vagotomie bilatérale (ou intoxication atropinique), c'est de l'accélération qu'on observe.

Mais quelle est la nature de l'excitation qui intervient ? Certains invoquent l'hypertension intracrânienne créée par l'injection. Ce facteur ne peut manquer de jouer un rôle important ; les anciennes expériences de Marey, François-Franck... en ont démontré l'efficacité. Toutefois, il n'est pas seul en cause ; car on observe assez fréquemment de la bradycardie sans hypertension, notamment quand on injecte une faible dose d'adrénaline à un animal dont la pression est déjà élevée. Il semble bien que Biedl et Reiner aient réussi à dissocier la double action que la substance exerce sur les origines du vague, d'abord directement (par sti-

mulation chimique probable), puis, indirectement (par intervention secondaire de l'hypertension qu'engendre la vaso-constriction périphérique). En poussant l'extrait surrénal dans le bout cérébral de la carotide, ces auteurs ont constaté que le cœur présentait deux phases nettement distinctes de battements ralentis : l'une immédiate, l'autre plus tardive, coïncidant avec l'élévation de la pression (1).

L'adrénaline ne stimule pas seulement le système cardio-modérateur au niveau de son centre bulbaire; elle en excite, par surcroît, les terminaisons périphériques. Kahn, X. Mathieu, tirent cette déduction de l'expérience suivante : chez un chien aux deux vagues coupés, on obtient un ralentissement du cœur par excitation centrifuge d'un de ces nerfs; ce ralentissement s'accuse davantage au moment de l'injection d'adrénaline. Cependant, par l'emploi de doses convenables, on peut obtenir une paralysie du vague, d'ailleurs brève (Gourfein, Cybulski, Langley). Les courtes phases d'accélération cardiaque, qui parfois interrompent la bradycardie, semblent relever de ce mécanisme. Il est vrai qu'on peut aussi bien les expliquer par un état d'excitation prépondérant des nerfs antagonistes. En tout cas, la faradisation du vague, à ce moment précis, se montre inefficace (X. Mathieu).

Les excitations centripètes du dépresseur pendant l'hypertension adrénalinique sont impuissantes à engendrer leur effet habituel (Oliver et Schafer). Livon, qui a confirmé ce fait, y voit « la preuve expérimentale de l'inhibition du centre vaso-dilatateur du nerf dépresseur ». Nous admettons plus simplement que les appareils de vaso-constriction reçoivent une trop vive stimulation de l'agent chimique en circulation, pour obéir aux ordres de relâchement qui leur sont adressés par voie nerveuse.

Action sur les vaisseaux et le système nerveux vaso-moteur. — En même temps qu'il excite le cœur, l'extrait surrénal (ou son principe actif) provoque la contraction des artères. Cet effet vaso-constricteur se démontre aisément de diverses manières. Il suffit d'appliquer quelques gouttes d'une solution diluée d'adrénaline sur une muqueuse bien vascularisée et facilement accessible à l'observation, la conjonctive par exemple (Oliver), pour constater qu'en quelques secondes la membrane pâlit, par effacement de ses vaisseaux ; on la peut inciser sans qu'elle saigne. Aussi le procédé est-il entré rapidement dans la pratique oto-rhinologique et oculistique. On conçoit qu'en badigeonnage sur une plaie ou une muqueuse, la substance réduise fortement ou même annihile le pouvoir absorbant de ces surfaces (Douglas).

Une injection sous la peau de l'oreille d'un lapin resserre rapidement les vaisseaux, plus que ne le fait une excitation du sympathique cervical

(1) D'après Heymans et Ladon, l'hypertension adrénalinique une fois créée engendrerait le ralentissement cardiaque, non point par cette action centrale directe, mais seulement par mécanisme réflexe, le vague constituant la voie d'aller et retour des excitations (*C. R. Soc. Biol.*, 1924, t. 90, p. 966).

et surtout de façon plus durable, de 3 à 8 heures (Meltzer et Auer). On a vu l'ischémie aboutir parfois à l'escarre.

Le débit d'un organe perfusé se réduit plus ou moins considérablement lorsqu'on ajoute de l'adrénaline au liquide de circulation (Salvioli, Laeven, Trendelenburg).

A son tour, l'exploration pléthysmographique du rein, de la rate, de l'intestin ..., montre qu'au moment de l'hypertension adrénalinique le réseau vasculaire de ces organes se contracte. Par contre, assez souvent, celui des membres se dilate passivement, sous la poussée du sang chassé des viscères abdominaux (Oliver et Schafer).

La vaso-constriction, révélée par ces diverses épreuves, n'est pas douteuse. Reste à préciser son mécanisme. Où porte l'excitation? Sur les centres ou à la périphérie? Cybulski et Szymonovicz ont soutenu la première opinion. Cependant Oliver et Schafer, dès le début de leurs recherches, avaient montré que l'injection d'extrait surrénal engendre de l'hypertension chez un animal à moelle cervicale sectionnée. Ce résultat s'obtient encore si tout le système nerveux central est détruit (Biedl, Velich), si les deux splanchniques sont coupés (Boruttau). Par tous ces faits, et d'autres analogues, il est bien établi que l'action de l'adrénaline s'exerce à la périphérie. Mais porte-t-elle sur le muscle ou le nerf? C'est le problème même du lieu d'attaque de l'adrénaline, que nous tenterons de résoudre ultérieurement, tous arguments expérimentaux réunis (p. 504).

Il est possible que l'adrénaline stimule en outre les centres vaso-constricteurs. Veleki aurait observé — au cours d'expériences qui ne sont pas à l'abri de toute critique (Popielski), — que les effets de l'injection d'adrénaline sont plus marqués chez les animaux intacts que chez ceux dont la moelle est détruite. On admet parfois que si les centres interviennent, c'est parce qu'ils sont excités par l'anémie, ou encore par l'hypertension intracrânienne. Ces explications ne nous paraissent guère recevables : en effet, contrairement aux vaisseaux des viscères abdominaux, ceux de l'encéphale, — à en juger d'après les expériences de pléthysmographie (v. fig. 4) —, se dilatent. On ne saurait parler d'anémie dans ces conditions. Quant à l'augmentation de pression intracérébrale, elle suscite, non pas de la vaso-constriction périphérique comme on l'a prétendu, mais bien de la vaso-dilatation et une chute de pression réactionnelles. S'il est vrai que l'adrénaline met en jeu les centres vaso-constricteurs, ce ne peut être que par action directe, en dépit de la sollicitation antagoniste de l'hypertension encéphalique.

Action sur les veines et sur les capillaires. — L'adrénaline ne limite pas son action au cœur et aux artères. D'après Gunn et Chavasse, elle provoque aussi la contraction tonique des veines périphériques et stimule le rythme de la veine cave supérieure.

La veine porte et ses branches se contractent, d'où réduction de l'afflux du sang au foie et notable élévation de la pression dans le système (Schmid, Burton-Opitz, Edmunds).

Un segment annulaire détaché d'une grosse veine se resserre, sous l'influence de l'adrénaline, comme un segment d'artère (H. Connett).

Les capillaires, d'après Salvioli et Pezzolini, Gradinescu, Krogh, sont sensibles à l'action de la substance. La réduction de leur lumière résulte sans doute de la rétraction des cellules de Rouget. L'effet d'ailleurs n'est pas constant.

Modifications de certaines circulations locales. — L'adrénaline n'affecte pas au même degré toutes les circulations locales. Ce sont les vaisseaux innervés par le splanchnique qui présentent la contraction maxima ; ceux du rein et mieux encore ceux de la rate, se resserrent déjà sous l'influence de doses trop faibles pour modifier la pression générale. Par contre, les artères du cerveau et de la rétine, du poumon, du cœur, des muscles squelettiques entrent en vaso-dilatation ou se laissent distendre par l'élévation de la pression sanguine.

Circulation cérébrale. — En ce qui concerne les vaisseaux cérébraux, Spina, dès 1897, a vu qu'ils se dilatent fortement sous l'influence d'une injection d'extrait surrénal, au point que le tissu nerveux fait parfois hernie entre les lèvres de l'incision dure-mérienne. Et cependant, le cortex, sur lequel on applique directement la substance, pâlit par effacement de son réseau vasculaire, comme tout autre viscère en pareil cas (Biedl et Reiner). Wiggers a démontré cette vaso-constriction sur le cerveau du chien irrigué avec du sérum de Locke : le débit se réduit dès qu'on ajoute de l'adrénaline au liquide de perfusion. Si cette constriction se change en dilatation quand on expérimente sur l'animal normal, c'est apparemment qu'elle ne peut vaincre l'action distensive de l'hypertension.

Circulation coronaire. — Il est communément admis que l'adrénaline ne détermine pas la contraction des vaisseaux du cœur. Cependant Elliott, expérimentant sur une lanière de myocarde de chat qu'il irriguait par une branche de l'artère coronaire avec une solution de Locke, a constaté une diminution du débit lorsqu'il ajoutait de l'adrénaline au liquide de perfusion. Langendorff a étudié la réaction de segments d'artères qu'il immergeait dans du sérum adrénaliné : c'est une contraction qu'il enregistrait, sauf lorsqu'il s'agissait d'une artère coronaire : celle-ci se relâchait. Du point de vue téléologique on conçoit l'utilité d'une telle dilatation au moment où l'organe, renforçant ses contractions pour triompher des résistances périphériques accrues, exige un apport de sang plus abondant.

Argyll-Campell a obtenu parfois (chez le mouton, le chien, le chat), par perfusion du système coronaire avec du sérum adrénaliné, un léger effet de vaso-constriction ; mais souvent l'action fut nulle. En opérant par immersion dans le sérum, le même auteur a vu que les segments de coronaire se relâchaient au contact de la solution d'adrénaline.

Selon le taux de la dilution et l'espèce animale d'où provient l'artère, les résultats seraient différents. Ainsi, Rothlin a publié que les anneaux isolés d'artère coronaire de bœuf se contractent dans des solutions d'adrénaline très faibles et qu'ils se relâchent au contraire dans des solutions plus fortes. Si l'on expérimente avec les coronaires de cheval, c'est toujours un relâchement qu'on obtient, quel que soit le titre de la solution.

L'influence de l'espèce ressort également des expériences antérieures de Barbour. D'après cet auteur les artères coronaires de l'homme, du singe présentent de la vaso-constriction ; celles du veau, du mouton, du porc, par contre, se dilatent.

Circulation pulmonaire. — Un certain nombre d'auteurs, notamment Velich, Gerhardt ont constaté que l'adrénaline en injection intraveineuse détermine une élévation légère de la pression dans l'artère pulmonaire ; mais ils ont considéré ce phénomène comme une conséquence de la vaso-constriction qui se réalise dans la circulation générale.

Cependant O. B. Meyer, puis Argyll-Cambpell ont enregistré la contraction des segments isolés d'artère pulmonaire qu'on immerge dans du sérum adrénaliné. D'autres physiologistes ont pu mettre en évidence le resserrement des vaisseaux du poumon sous l'influence de l'adrénaline en expérimentant soit sur l'animal entier (Schafer et Lim), soit sur le poumon perfusé (Plumier, Wiggers, Schafer et Lim). De leur côté, Langlois et Desbouis ont vu que la substance peut provoquer un retard appréciable dans le temps de circulation pulmonaire. Mais, ce qui explique bien des contradictions, l'action vaso-motrice s'est montrée différente suivant les doses employées ; les fortes sont vaso-constrictives, les faibles vaso-dilatatrices. Il existe une dose indifférente (0,025 mg.).

Il convient de remarquer que les deux circulations, grande et petite, sont évidemment solidaires : le cœur droit reçoit d'autant moins de sang que les vaisseaux du système aortique sont plus fortement contractés ; aussi, la pression dans l'artère pulmonaire peut-elle, en pareille occurrence, malgré la vaso-constriction du poumon, rester sans changement ou même s'abaisser.

Il est possible que, dans certains cas, la vaso-motricité de l'organe n'ait pu se manifester parce que l'inhalation d'anesthésique (chloroforme) avait lésé les vaisseaux et leurs nerfs (Mac Donald).

Action de l'adrénaline sur la vascularisation de certains viscères abdominaux. — En ce qui concerne l'*intestin*, l'adrénaline, à dose très faible, provoque de la vaso-dilatation ; à dose ordinaire, de la vaso-constriction suivie ou non de vaso-dilatation (F. Hartmann et Mc Phédran). Les résultats ont été obtenus par observation directe, par pléthysmographie, par perfusion et mesure de l'écoulement veineux (Oliver et Schafer, Brodie et Dixon, Frœhlich, Ogawa, Hartmann et Mc Phédran, Hoskins et Gunning).

Pour *le rein*, la réaction vaso-motrice, révélée par l'oncographie, consiste en une constriction, quelle que soit la dose employée (Oliver et Scha-

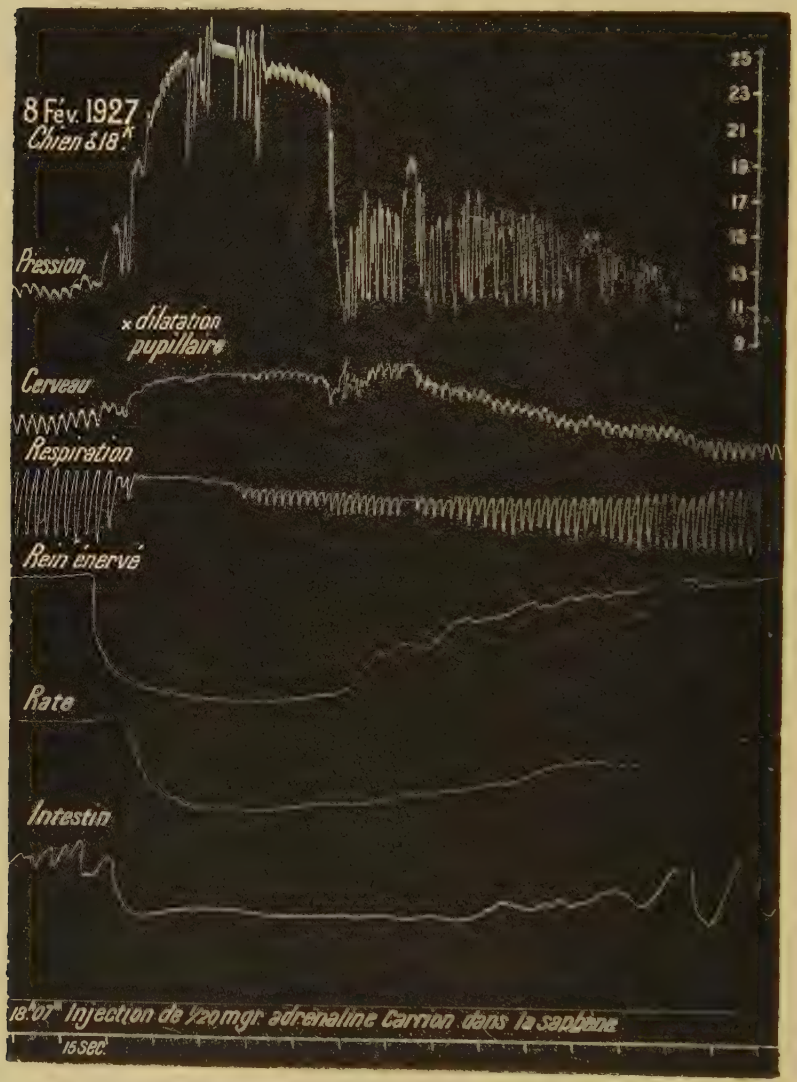


Fig. 4. — *Injection intraveineuse de 1/20e de milligramme d'adrénaline chez un chien chloralosé.*

Effets sur la pression artérielle, le rythme du cœur, le volume du cerveau, les mouvements respiratoires, le volume du rein énervé, le volume de la rate, les mouvements et le tonus de l'intestin, le diamètre de la pupille énervée.

fer, Bardier et Frenkel, Gottlieb, Sollmann, Schafer et Herring, Péri, Jonescu, Ogawa, Hartmann et Mc Phédran, Hoskins et Gunning, Hart-

mann et Lang); puis apparaît une surdilatation passagère. Cependant, dans quelques cas exceptionnels, après injection de quantités infimes, on a noté d'emblée de la vaso-dilatation (Bardier et Fraenkel, Hoskins).

La *rate* est un des organes les plus sensibles à l'adrénaline (Oliver et Schafer, Bardier et Frenkel, Hoskins et Gunning, Tournade et Chabrol, Houssay et Molinelli). Elle se réduit énormément de volume sous l'influence de doses modérées et très sensiblement encore avec des doses minimes. La contraction des artères se double vraisemblablement de celle des fibres trabéculaires, car l'organe reste rétracté longtemps après que l'effet sur la pression sanguine s'est dissipé. On a noté que le resserrement de la rate pouvait être précédé d'une légère et brève dilatation.

La *surrénale* elle-même est modifiée dans son régime circulatoire. D'après Biedl, l'extrait capsulaire provoque d'abord un accroissement, puis une réduction du débit sanguin de la glande. Ces changements sont attribuables, d'une part à l'élévation de pression artérielle qui se produit dans la circulation générale, d'autre part à la constriction que présentent les vaisseaux mêmes de l'organe. O. Neumann a vu, chez le Chat, que l'injection intraveineuse d'adrénaline augmente un peu le cours du sang surrénal. Plus récemment Hallion, par la méthode pléthysmographique, a constaté nettement que la glande se réduit de volume.

Action sur la circulation des membres. — Hartmann, le premier, a signalé l'action dilatatrice qu'exerce l'adrénaline sur les vaisseaux des membres. A dose modérée, la substance agit de façon opposée sur les artères du tégument, qui se contractent, et celles des membres, qui se dilatent (Hoskins, Gunning et Berry). Selon la prédominance de l'un ou de l'autre de ces effets, une patte, explorée au pléthysmographe, augmente ou diminue de volume ; elle se dilate toujours après enlèvement de la peau. Sous l'influence de doses élevées, les vaisseaux des muscles se contractent comme les cutanés (Gunning).

Action sur la région bucco-faciale. — L'effet de l'adrénaline sur les vaisseaux de cette région mérite une mention spéciale, car il constitue un argument de valeur dans l'interprétation du mécanisme d'action de la substance. Dastre et Morat ont autrefois montré que, chez le chien, l'excitation du bout périphérique du sympathique provoque une vive rougeur des lèvres, de la muqueuse des joues, des gencives, tandis que la langue pâlit. Or, c'est le même résultat que Wertheimer et Dubois ont obtenu de l'injection d'adrénaline (2 centimètres cubes d'une solution à 1/3000), même lorsque le vago-sympathique était sectionné.

Action sur la thyroïde. — D'après W. Engel, c'est également une action vaso-dilatatrice qu'exerce l'adrénaline (en application locale ou en injection intraveineuse), sur le corps thyroïde.

ACTION SUR LE SANG

Après injection intraveineuse d'adrénaline le nombre des hématies s'élève par suite de la vaso-constriction, puis diminue. La substance a une action hémolytique qui se manifeste *in vitro* comme *in vivo* (J. Parisot). Les leucocytes sont augmentés (Lœper et Crouzon), avec prédominance des polynucléaires (Bertelli, Falta et Schwegger). Cet accroissement des globules blancs résulterait, d'après Frey, de la contraction de la rate provoquée par l'injection. Danul et Popper l'attribuent plus simplement aux modifications circulatoires produites par la vaso-constriction.

Le taux du glycose (F. Blum) et de l'urée (Marie) en circulation s'exagère momentanément.

In vitro l'adrénaline transformerait le pigment sanguin en pigment biliaire (J. Parisot).

Action sur la coagulation. — En 1903, Vosburgh et Richards ont observé chez le chien un accroissement de la coagulabilité du sang après injection intrapéritonéale de 1 centimètre cube d'une solution d'adrénaline à 1 o/o. Au cours de recherches cliniques, v. den Velden a noté à son tour une accélération de la prise en caillot du sang pendant une à trois heures, après administration de l'adrénaline par voie buccale ou hypodermique. Cannon et Gray ont constaté que la substance injectée à petite dose (0,001 mg. par kilogramme) dans les veines de chats décérébrés (ou à doses plus élevées sous la peau) accélère beaucoup la coagulation. Grabfield admet que ce résultat est dû à une augmentation de la prothrombine du sang circulant, sans variation du taux de l'antithrombine, ni du fibrinogène.

C'est par une libération d'adrénaline au niveau des surrénales que s'explique la coagulabilité accrue du sang après une excitation du splanchnique (Cannon et Mendenhall).

Les fortes doses d'adrénaline entraînent par contre, aussi bien chez le chien (Howell) que chez le lapin (Grabfield), un retard de coagulation.

L'adrénaline *in vitro* n'a pas d'action.

Tous ces faits ont été confirmés récemment par J. La Barre (1).

Action sur l'appareil lymphatique et la lymphe. — Dans tous les cas l'injection d'adrénaline est suivie d'un écoulement d'abord amoindri, puis plus abondant de la lymphe recueillie par fistule du canal thoracique (L. Camus). Non seulement le flux augmente, mais le liquide est plus épais ; sa teneur en chlore s'abaisse, celle en potassium s'élève ; le taux de calcium reste le même (Meyer-Bisch, Fr. Günther et Bock).

(1) J. La Barre, A propos de l'action du chlorhydrate d'adrénaline sur la coagulation du sang. *Arch. int physiol.*, 1925, t. XXV, pp. 265-278 (bibliographie).

ACTION SUR LE RYTHME RESPIRATOIRE

Dès leurs premiers travaux, Oliver et Schafer ont signalé que l'injection d'extrait surrénal, en même temps qu'elle élève la pression artérielle, réduit d'amplitude les mouvements respiratoires et parfois les suspend complètement. Mais cet effet se dissipe bien avant que l'hypertension ait cessé. Le phénomène est plus marqué chez le lapin.

La dose requise pour obtenir une apnée complète, par exemple chez un chien de 8 à 12 kilogrammes, oscille entre un demi et un milligramme. Ozorio de Almeida la fixe au voisinage de la dose mortelle. Le thorax s'immobilise en expiration pendant un temps variable, de quelques secondes à deux minutes. Si on répète les injections d'adrénaline à intervalles assez rapprochés, l'apnée est de moins en moins marquée ; et, dès la troisième ou quatrième injection, elle cesse de se manifester, bien que l'action vaso-motrice se reproduise encore chaque fois (Langley, Langlois). Après la section des pneumogastriques, on ne peut obtenir qu'une simple diminution de l'amplitude et de la fréquence des mouvements respiratoires, déjà ralentis du fait de la vagotomie.

Sur un animal en état de polypnée réflexe ou centrale, l'injection ne provoque plus d'apnée, mais de l'hyperpolypnée (Langlois et Garrelon).

Boruttau et d'autres à sa suite ont rapporté l'effet respiratoire de l'adrénaline à une action directe, paralysante, de la substance sur le centre bulbaire. On pourrait aussi bien invoquer, avec Kahn, une excitation d'un centre inhibiteur. Mais il semble actuellement prouvé que l'apnée adrénalinique relève d'un mécanisme réflexe plutôt que central. Déjà Langlois admettait que le phénomène ne peut être attribué à l'hypertension, générale ou cérébrale (1), et qu'il a pour cause un réflexe d'arrêt, à point de départ pulmonaire, transmis par les pneumogastriques.

J.-F. Heymans et C. Heymans, à leur tour, appuient cette opinion d'une expérience significative. La tête d'un chien II, isolée par une section du cou qui n'épargne que les deux vagues, est intercalée dans la double circulation carotido-jugulaire d'un chien I. Grâce à ce dispositif, il est possible de faire agir l'adrénaline soit sur la « tête isolée » (donc au niveau du centre respiratoire), soit sur le tronc décapité. La respiration de la tête isolée (qui se juge aux mouvements du larynx) n'offre pas de modification de son rythme quand on injecte au chien perfuseur des doses d'adrénaline allant jusqu'à 0 mgr. 2 ; mais elle est suspendue si on pousse cette même injection dans la circulation du tronc du chien II. Ce ne peut être que par des excitations suivant la voie du pneumogastrique.

(1) En effet, dès la troisième injection les deux phénomènes se dissocient : l'apnée fait défaut, bien que l'hypertension se reproduise avec ses mêmes caractères.

L'adrénaline agit sur les terminaisons sensibles du nerf sans doute par le relèvement de la pression qu'elle suscite.

ACTION SUR LE MUSCLE STRIÉ

Les recherches faites en vue de découvrir l'action éventuelle de l'adrénaline sur les muscles striés ont abouti à des conclusions divergentes. Il est vrai que les auteurs ne se sont pas placés dans des conditions uniformes, usant tantôt d'extraits surrénaux et tantôt d'adrénaline, s'adressant à des animaux très divers (grenouille, salamandre, cobaye, lapin, chat...), expérimentant sur des muscles *in situ* ou isolés, frais ou fatigués.

Oliver et Schafer, dès 1894, avaient signalé que chez la grenouille, après injection d'extrait surrénal, la contraction des muscles gastro-cnémiens paraît plus prolongée, plus soutenue. Mais comme ces physiologistes avaient employé des macérations glycérinées, Schafer a pensé par la suite qu'il fallait peut-être attribuer le fait moins à une substance spécifique qu'à la glycérine même.

Les extraits capsulaires, comme l'adrénaline, n'exercent sur les *muscles frais*, incités à l'activité, qu'un effet peu marqué (Grüber, Guglielmetti) ou même déprimant (Boruttau, Kuno-Yas, Takayasa).

Par contre, leur action sur les *muscles épuisés* serait beaucoup plus nette. Dessy et Grandis enregistrent les secousses du gastro-cnémien de *leptodactylus occelatus* ; quand le muscle ne répond plus aux excitations, ils injectent dans le sac lymphatique dorsal de l'animal 2 centimètres cubes d'une solution aqueuse de capsules surrénales de bœuf et constatent qu'au bout de 2 à 8 minutes le gastro-cnémien redonne des contractions. Le même genre d'expériences a été réalisé, avec le même succès, par Panella, non seulement sur la grenouille et le crapaud, mais aussi sur le cobaye et le lapin. Quand on s'adresse aux homéothermes, il faut les mettre, par section du bulbe et narcose, dans les mêmes conditions de circulation, de respiration et de thermogenèse que les hétérothermes. Sinon, la substance active injectée semble se détruire au contact du sang et reste inopérante. Fereira de Mira a vu également sur la grenouille que l'extrait surrénal restaure les muscles fatigués. C'est la même conclusion qui découle des expériences de Marcelle Lapicque et de Miette Nathan-Larrier, de Guglielmetti : la chronaxie, exagérée à la suite de contractions répétées, s'abaisse sous l'influence d'une injection d'adrénaline.

Une action favorable de la sécrétion surrénale sur le muscle est également admise par Cannon et Nice, par Grüber. Lorsque chez un chat anesthésié à l'uréthane on a, par des chocs d'induction régulièrement portés sur le nerf tibial antérieur, obtenu un état de fatigue de l'extenseur du gros orteil, on peut observer, si l'on excite le nerf splanchnique, un relèvement des contractions. Cannon et ses collaborateurs attribuent

ce retour de l'excitabilité et de la contractilité non seulement à une meilleure irrigation, mais aussi à l'action directe de l'adrénaline mise alors en circulation.

Rappelons enfin qu'en clinique, Langlois, et d'autres à sa suite, ont montré que l'ergogramme de certains addisoniens s'améliore nettement par l'opothérapie surrénale.

ACTION SUR LES MUSCLES VISCÉRAUX (CANAUX ET RÉSERVOIRS)

Action sur la musculature bronchique. — D'après les recherches de Brodie et Dixon, de Biedl, l'extrait surrénal n'aurait qu'un effet très médiocre sur la musculature bronchique. Les petites doses n'agissent pas ; les fortes doses peuvent provoquer un resserrement passager.

Cependant c'est une inhibition que Januske et Pollak, Trendelenburg, Dixon et Ranson, Peark, Jackson ont obtenue. On sait que, de leur côté, les cliniciens accordent aux injections d'adrénaline une action sédative quasi spécifique sur la crise d'asthme. En fait, cette thérapeutique modère très rapidement le spasme bronchique expérimentalement provoqué par la muscarine (Januske et Pollak) ou l'éserine (Hallion).

Musculature digestive. — Les extraits surrénaux et l'adrénaline en injection intraveineuse déterminent généralement une inhibition du tonus et des mouvements rythmiques de la musculature digestive (Boruttau). Cette action est si élective qu'on l'obtient avec des doses incapables de modifier la pression artérielle (Hoskins et Mc Clure).

D'après Magnus, un segment de muscle longitudinal d'intestin de chat se relâche et cesse tout mouvement si on l'immerge dans une solution de Ringer contenant seulement 1/20.000.000e d'adrénaline. Même résultat est obtenu avec un segment d'intestin de lapin qu'on plonge dans une solution à 1/400.000.000e (Hoskins) et même à 1/800.000.000e ! (Stewart et Rogoff). Aussi l'intestin est-il un test qu'utilisent volontiers certains physiologistes pour la recherche et le dosage de l'adrénaline dans le sang (Cannon et de la Paz, Hoskins, Stewart et Rogoff).

Parfois ce n'est plus un effet inhibiteur, mais moteur (Doyon), qu'on enregistre. Hoskins a émis l'avis que l'action sthénique revient aux dilutions les plus faibles. Ce n'est pas toujours le cas (Schafer).

Chez la plupart des animaux, les sphincters pylorique, iléo-colique, anal interne se resserrent, tandis que le cardia se relâche (Langley).

Chez les oiseaux et les amphibiens l'adrénaline se comporte comme excitant, et non comme inhibiteur, de la musculature de l'intestin. Elle provoque une décontraction de l'œsophage chez les amphibiens, du gros intestin chez les oiseaux. Or, tous ces effets sont ceux mêmes que produit la stimulation des fibres sympathiques.

La vésicule biliaire est inhibée, mais les canaux hépatiques se contractent.

Action sur la vessie et les uretères. — Lewandowsky a constaté qu'après injection intraveineuse d'extrait surrénal le muscle vésical se relâche : la pression à l'intérieur du réservoir diminue.

Elliott, qui a bien étudié l'innervation de la vessie et de l'urèthre des divers mammifères, a vu que l'adrénaline détermine toujours les mêmes effets que l'excitation du sympathique. Chez la plupart des animaux (chat, lapin, chien) c'est une ébauche de contraction de la région du col que l'on observe et un relâchement accusé du reste de l'organe. Cependant chez le furet, chez la chèvre, l'excitation du nerf hypogastrique détermine une contraction totale ; or, c'est ce résultat que donne aussi l'adrénaline.

Quant aux uretères, leur péristaltisme et leur tonus sont exagérés.

Action sur les muscles de l'appareil génital. — Chez la plupart des animaux, l'utérus se contracte sous l'influence d'une injection intraveineuse d'adrénaline. Chez quelques-uns toutefois (rat, souris, cochon d'Inde) il se relâche. Chez la chatte, il se comporte différemment suivant qu'il est gravide ou non : ses mouvements sont stimulés dans le premier cas, inhibés dans le second (Cushny). L'utérus du lapin se montre *in vitro* très sensible à l'action de l'adrénaline : il réagit encore à des solutions de 1/20.000.000e. Aussi, l'utilise-t-on parfois comme test pour doser l'hormone dans les liquides physiologiques (méthode de Fraenkel).

Le tonus musculaire du vagin est augmenté chez certains animaux (chien, porc, lapin, mouton) ; chez d'autres il se réduit (chat, cobaye, vache).

Expérimente-t-on sur le mâle, on constate que les canaux déférents, les vésicules séminales, le tissu musculaire de la prostate se contractent. Le rétracteur du pénis entre aussi en activité ; par contre, le tonus musculaire du dartos est inhibé.

Action sur les muscles lisses de l'œil et de l'orbite. — L'adrénaline en injection intraveineuse détermine la protrusion du globe oculaire, l'élargissement de la fente palpébrale, la rétraction de la membrane nictitante, la dilatation de la pupille, bref les mêmes phénomènes oculaires que l'excitation du sympathique au cou (Lewandowsky).

Après extirpation du ganglion cervical supérieur et dégénération des fibres post-ganglionnaires, ces réactions persistent (Lewandowsky, Langley) et même se manifestent plus intensément (Meltzer et Auer).

L'action mydriatique de l'adrénaline sur l'œil énucléé de grenouille, signalée par Meltzer et Clara Meltzer-Auer, a été utilisée pour la recherche et le dosage de l'hormone dans les liquides organiques (Ehrmann). La méthode, passible de diverses critiques, est aujourd'hui abandonnée.

Action sur les muscles arrecteurs des poils. — Les muscles pilomoteurs sont fortement excités chez certains animaux, peu ou pas du

tout chez d'autres. Comme Elliott l'a fait remarquer, le résultat dépend essentiellement de l'espèce sur laquelle on expérimente : les animaux qui hérissent rapidement leurs poils manifestent les réactions les plus évidentes. Le phénomène se montre encore chez le chat au niveau de la tête après extirpation du ganglion cervical supérieur et dégénération des fibres qui en émanent (Langley).

Effet sur les cellules à pigment. — L'adrénaline détermine la contraction des mélanophores de la grenouille. Elle provoque une dispersion du pigment dans les cellules de la rétine, que les animaux soient exposés à la lumière ou maintenus à l'obscurité.

Chez certains poissons *(Fundulus heteroclitus)* elle resserre les mélanophores de la peau, même à la dilution extrême de 1/50.000.000e. Après administration d'ergotoxine l'effet est inversé.

ACTION SUR CERTAINES SÉCRÉTIONS

L'injection intravasculaire d'adrénaline provoque l'activité de quelques glandes exocrines, celles notamment dont l'innervation est assurée par le sympathique.

Ce résultat s'observe sur la sous-maxillaire même énervée, sur les glandes lacrymales, les glandes muqueuses du pharynx et de l'arbre trachéo-bronchique (Langley).

Les glandes sudoripares sont stimulées chez le cobaye (Falta et Ivcovic), mais non chez le chat (Langley).

Les autres glandes (mammaires, gastriques, intestinales, hépatique, pancréatique) ne présentent guère de modifications de leur activité sécrétoire ; ou bien c'est une réduction qu'elles manifestent, sans doute par constriction vasculaire.

La sécrétion urinaire passe par deux phases inverses : de réduction, puis d'accroissement (Bardier et Frenkel). Le premier effet paraît imputable à la vaso-constriction que présente l'organe. Le second est peut-être dû à une action stimulatrice directe de l'adrénaline sur l'épithélium rénal ; car il se manifeste alors que la pression est revenue à la normale. On a émis l'hypothèse que les artérioles efférentes des corpuscules de Malpighi resteraient contractées tandis que les autres vaisseaux se relâcheraient ; d'où accroissement de la diurèse par augmentation de la pression sanguine dans l'appareil filtrant glomérulaire. Au cours d'expériences de perfusion du rein, Richards et Plant ont constaté que l'addition d'adrénaline au liquide d'irrigation exagère la sécrétion.

ACTION SUR LA NUTRITION ET LA THERMOGENÈSE

Considérée dans son action globale sur la nutrition, l'adrénaline active le métabolisme de base, exagère les échanges respiratoires et la produc-

tion de calorique (La Franca, Fuchs et Roth, Lusk et Riche, Marine et Lenhart, Boothby et Sandiford, Stricker et Bouckaert), élève la température (Eppinger, Falta et Rudinger, Aschner, Falta, Newburgh et Nobel). Le quotient respiratoire n'est pas modifié (Wilenko) ou augmente très légèrement (Hari).

Cependant, en ce qui concerne le niveau thermique, H. Freund a observé chez le lapin des effets opposés : c'est affaire de dose. Abderhalden et Gellhorn, chez la souris, ont vu que la consommation d'oxygène est accrue par l'injection sous-cutanée de faibles quantités d'adrénaline ; mais qu'elle se réduit par l'emploi de quantités plus fortes, qui provoquent simultanément de l'hypothermie.

Action sur les échanges minéraux. — L'adrénaline accroît les échanges salins (Falta, Bolaffio et Tedesco) ; elle augmente notamment le taux urinaire du phosphore, de la potasse, de la soude (Falta). Le chlorure de sodium est aussi excrété en plus grande quantité, à condition, toutefois, qu'il y ait polyurie (Biberfeld). Le calcium, d'après Etienne et Fritsch, E. Schiff et Peiper, s'élimine plus abondamment, au point que les animaux peuvent parfois présenter une sorte d'ostéomalacie expérimentale. Cependant Biasotti et surtout Carnot et Slavu ont constaté que l'injection quotidienne d'adrénaline abrège le travail de consolidation des fractures expérimentales, accélère la formation du cal. D'autre part, divers auteurs, à la suite de Bossi, ont signalé l'amélioration de l'ostéomalacie par l'adrénaline. En injectant la substance sous la peau de jeunes rats (soumis d'ailleurs au régime 85 de Pappenheimer), L. Binet et Vagliano ont pu prévenir l'éclosion du rachitisme qui se manifeste chez les sujets témoins non traités.

L'opposition entre les deux séries de faits, — décalcification chez les animaux normaux et recalcification au cours de certains états pathologiques, sous l'influence du même agent, — s'explique peut-être en admettant, comme le suggère Etienne, que l'os, dans les fractures ou les états ostéomalaciques, fixe électivement le calcium mobilisé par l'adrénaline aux dépens du squelette normal.

Action sur le métabolisme azoté. — Nombre d'auteurs ont étudié l'action éventuelle de l'adrénaline sur le métabolisme des protéiques, mais ces recherches n'ont pas donné de résultats concordants.

Chez le chien normal et bien nourri, l'adrénaline en injection sous-cutanée ou intraveineuse n'agit pas sur l'excrétion azotée, ou l'augmente de façon insignifiante (Paton, Kraus et Hirsch, Underhill et Closson, Rosenbloom et Weinberger, Quest, Lusk et Riche). Si l'animal est à jeun, on observe par contre que l'élimination s'exagère notablement (Paton, Underhill et Closson, Eppinger, Rudinger et Falta, Allan, Dikson et Markowitz).

Chez le lapin, c'est un résultat différent qu'on obtient : d'après Bayer, l'azote urinaire ne s'accroît que si l'on s'adresse à des sujets bien nour-

ris. Schatilow a confirmé le fait. Brel a constaté de son côté une augmentation constante du rapport azoturique et une élévation fréquente du rapport de l'azote aminé à l'azote total. Le même auteur admet que, chez le lapin à jeun, l'injection d'adrénaline agit encore dans le même sens. La question de dose n'est certainement pas indifférente. Ainsi Alex. Palladin et Véra Tichwinkaya n'ont observé un renforcement de l'excrétion de l'azote total et de la créatine, chez des lapins d'ailleurs normalement alimentés, qu'en pratiquant des injections sous-cutanées deux fois par jour. Une seule injection *pro die* restait inefficace.

Action sur le métabolisme des hydrates de carbone. — F. Blum a découvert, en 1901, que l'injection d'extrait de capsules surrénales peut provoquer de la glycosurie. Puis Zuelzer a constaté l'apparition de l'hyperglycémie dans les mêmes conditions. L'adrénaline agit comme l'extrait.

La glycosurie est assez inconstante. Quand elle se réalise, elle débute peu après l'injection et dure en général quelques heures, exceptionnellement plus d'un jour. Elle varie d'intensité suivant la voie d'introduction de la substance et s'accuse surtout après injection intrapéritonéale. Elle peut atteindre 5 o/oo chez le lapin. Elle se manifeste même si l'animal est soumis au jeûne hydrocarboné ou à l'inanition complète (F. Blum) et s'accompagne alors d'une augmentation de l'excrétion azotée. Si l'on répète les injections, leur effet s'atténue jusqu'à disparaître.

Doyon et Kareff, les premiers, ont établi que l'adrénaline réduit la réserve glycogénique du foie. Noël Paton, Bierry et Gatin-Gruzewska, Pollak ont confirmé le fait. Le glycogène des muscles diminue aussi (Gatin-Gruzewska).

Même lorsque la glycosurie manque, l'hyperglycémie ne fait guère défaut. Tout d'abord le taux du sucre libre augmente tandis que celui du sucre protéidique s'abaisse ; dans les heures qui suivent, c'est l'inverse qu'on observe (Bierry et Rathery). Cette hyperglycémie, qui persiste après splanchnicotomie bilatérale (Pollak), du moins chez le jeune chien (Bierry et Malloizel), ne s'observe plus si le sujet a été préalablement atropiné (Doyon et Gautier). Elle est attribuée généralement à une excitation des terminaisons des nerfs glycosécréteurs sympathiques.

Peut-être doit-on aussi incriminer une réduction de l'activité endocrine du pancréas. En application sur la glande l'adrénaline détermine, en effet, une glycosurie beaucoup plus intense qu'en badigeonnage de n'importe quel autre viscère, d'après Herter et Wakemann. En tout cas, l'action pancréatique n'est pas seule en jeu, puisque la glycosurie adrénalinique s'obtient encore chez les animaux dépancréatés et se surajoute à celle déjà existante (Doyon, Morel et Kareff, Lépine, L. Hédon).

CONDITIONS MODIFICATRICES DE L'ACTION ADRÉNALINIQUE

Toute action pharmacodynamique est un conflit entre une substance chimique et un être vivant. L'effet observé dépend non seulement du poison en cause, mais aussi de l'organisme qui subit l'attaque. La remarque s'applique à l'adrénaline, dont l'efficacité varie suivant la voie d'introduction, l'état du sujet, l'intervention préalable ou simultanée de certains toxiques, anesthésiques ou produits normaux du métabolisme.

Influence de la voie d'apport. — Toutes choses égales d'ailleurs, c'est quand on l'injecte dans une veine de la circulation générale que l'adrénaline manifeste son activité maxima. Introduite dans un rameau de la veine porte son effet hypertenseur s'affaiblit ou s'annule (Langlois). De même si la voie de pénétration est une artère, notamment une artère mésentérique (Carnot et Josserand). L'intérêt de ces recherches réside dans les indications qu'elles fournissent au physiologiste sur le lieu de fixation ou de destruction de la substance.

L'injection sous-cutanée ou intramusculaire influence à peine la pression artérielle. Le resserrement vasculaire qui se produit dans les tissus au contact de la solution d'adrénaline doit en ralentir la résorption et, par là-même, en atténuer l'action à distance. Cette action cependant se traduit, chez les sujets normaux, par l'apparition d'hyperglycémie et de glycosurie, par la réalisation des phénomènes objectifs de l'émotion et, chez les asthmatiques, par la sédation rapide de leur crise.

L'ingestion n'engendre guère de modification fonctionnelle appréciable. Quant à l'injection intrarectale elle paraît un peu plus efficace, peut-être parce que le dispositif des veines hémorroïdales permet à l'adrénaline résorbée de gagner la circulation générale en évitant le foie.

Influence de l'état du sujet. — L'état du sujet peut modifier notablement les effets de l'injection intraveineuse d'adrénaline. Lorsque l'animal est refroidi, l'hypertension se prolonge bien au delà de sa durée habituelle (Langlois). Par contre, au cours des divers chocs (Simonds, de Waele) à la suite d'une saignée abondante, pendant l'anesthésie à l'éther (Rous et Wilson) la réponse cardio-vasculaire se réduit très sensiblement. Ce n'est pas seulement dans son degré, mais dans sa nature, que la réaction peut être influencée. Ainsi, d'après Gautrelet et Garibaldi, elle affecte la modalité sympathique ou parasympathique, selon les aptitudes présentes du système nerveux, aptitudes qu'il est possible de développer à volonté par l'emploi de certains poisons (nigrosine ou pilocarpine, atropine ou bleu de méthylène...).

Influence de certains agents chimiques. — *Acides et alcalis ; électrolytes.* — Kretschmer a montré qu'une injection d'acide prolonge

l'action adrénalinique. Toutefois Collip aurait obtenu le résultat inverse, en utilisant le phosphate acide de soude. D'après de Waele, l'état d'alcalose du sujet favorise la production du ralentissement et du renforcement des contractions cardiaques, ainsi que la pause respiratoire ; l'acidose, au contraire, avantage fortement la réaction hypertensive et cardio-accélératrice.

Les électrolytes agiraient aussi, les uns (Ca) pour intensifier, les autres (K) pour modérer les effets de l'adrénaline (Zondeck). Cependant c'est un rôle antagoniste que Noyons reconnaît à l'ion calcique.

Acides aminés. — D'après les récentes recherches d'Abderhalden et Gellhorn, l'adrénaline a son seuil d'action abaissé par toute une série d'acides aminés aliphatiques, homo- et hétérocycliques, incapables eux-mêmes d'agir sur les tests choisis (cœur, œsophage, estomac de grenouille, gros intestin de cobaye, etc...). Ces constatations apparaissent très suggestives ; par elles on comprend que la substance puisse, à la même dose, engendrer des effets d'intensité très variables selon l'état de nutrition où elle surprend les tissus.

Alcaloïdes. — L'influence des poisons n'est pas moins remarquable. Les uns, comme la cocaïne (Frœlich et Lœwi), la novocaïne, l'alypine (Sternberg) exagèrent et prolongent l'action de l'adrénaline. Les autres tels que l'ergotoxine ou l'ergotamine (Barger et Dale), l'yohimbine (R. Hamet) en inversent les effets. Chez les animaux intoxiqués par l'ergotamine, l'injection d'une dose moyenne ou forte d'adrénaline détermine de l'hypotension, de la dilatation de la rate, du relâchement de l'utérus, etc... On s'explique ce résultat en admettant que le poison paralyse dans le système nerveux sympathique les appareils d'excitation et respecte ceux d'inhibition, si bien que l'adrénaline ne peut plus faire jouer que ces derniers.

LE SORT DE L'ADRÉNALINE

Des expériences concordantes montrent que l'adrénaline introduite dans la circulation en disparaît très rapidement. Ses effets cardio-vasculaires sont très fugaces (Langlois) et c'est en vain qu'on la recherche sitôt après qu'elle a cessé d'agir. Ainsi, d'après de Vos et Kochmann, le sang carotidien d'un lapin qui vient de recevoir une injection intraveineuse d'adrénaline perd ses propriétés hypertensives en dix, cinq ou trois minutes selon qu'il s'agit de la dose mortelle minima, ou des deux tiers ou du tiers de cette dose. Jakson, Trendelenburg ne retrouvent plus trace de la substance dès que la pression est revenue à son niveau antérieur. Ces faits ont été généralement confirmés.

Comment cette rapide disparition s'explique-t-elle ? On ne peut invoquer une élimination rénale ; car, même lorsqu'on use de doses élevées, l'adré-

naline ne se retrouve pas en quantité appréciable dans les urines (Embden et v. Furth). Il faut admettre plutôt une destruction de la substance dans l'organisme. Mais en quel lieu ? Par quel processus ?

Il est peu probable que ce soit dans le sang même. Langlois a constaté que l'extrait surrénal conserve encore ses propriétés quarante minutes après son mélange avec du sang. Dans des expériences analogues, Embden et v. Furth ont noté qu'il faut un délai de deux heures pour que l'adrénaline soit détruite, — résultat qu'on doit attribuer à l'alcalinité du milieu, car on l'obtient plus facilement encore si on remplace le sang ou le sérum par une solution de soude au 1/1000e.

L'intervention des tissus paraît bien plus importante à en juger par les expériences suivantes : *a*) l'adrénaline incorporée à des bouillies de foie (Langlois, Battelli), d'intestin (Langlois), de muscles (Livon) perd rapidement son activité ; *b*) elle ne manifeste, nous l'avons vu, qu'un pouvoir hypertenseur réduit ou nul quand, par le choix approprié de la voie d'introduction, on lui impose la traversée du foie, de l'intestin, des muscles (1).

D'après Athanasiu et Langlois, Battelli, Livon, etc., c'est une oxydation qui est en cause, *in vivo* comme *in vitro*. On sait en effet que l'adrénaline abandonnée à l'air rosit et perd ses propriétés, que cette transformation est accélérée par l'ozone, les oxydases du sang d'écrevisse, la réaction alcaline du milieu. L'hypothèse s'accorde bien avec certains faits d'observation, notamment le suivant : si, chez les animaux à sang froid, le réchauffement abrège l'effet vaso-constricteur de l'adrénaline, tandis que le refroidissement le prolonge chez les animaux à sang chaud, c'est par l'action bien connue de la température sur les processus d'oxydation.

Pour Abelous et ses élèves, il se pourrait que la substance perdît son activité du fait d'un blocage de sa fonction amine par des traces de formol présentes dans le sang.

MÉCANISME DE L'ACTION PHYSIOLOGIQUE DE L'ADRÉNALINE

Nous ne savons guère comment agit l'adrénaline. C'est à peine si nous pouvons actuellement préciser : *a)* sur quels éléments tissulaires se localise son attaque ; *b)* à quels groupements de sa constitution chimique se rattachent ses propriétés biologiques.

Essai de localisation. — L'adrénaline, comme nous l'avons vu, engendre la vaso-constriction essentiellement par action périphérique. Or,

(1) Si un tel résultat est généralement regardé comme une preuve que la substance se détruit au niveau de ces divers parenchymes, il faut convenir qu'il est passible d'une autre interprétation : l'adrénaline se fermerait à elle-même le chemin de la circulation générale et ne diffuserait plus, au travers du réseau dont elle a provoqué d'emblée le resserrement, que par doses très fractionnées, partant inopérantes.

ce n'est point en stimulant la fibre musculaire lisse ; sinon il faudrait admettre qu'elle est capable d'exciter et d'inhiber, à la même dose, le même élément contractile, selon qu'il appartient à la paroi des artères ou à celle du tube digestif. On sait, en effet, qu'injectée dans les veines, la substance suscite, dans le même temps, resserrement vasculaire et relâchement intestinal. D'ailleurs, la diversité d'action qu'on découvre à l'adrénaline, c'est celle même qu'on a reconnue depuis longtemps au sympathique. Si l'hormone agit comme le nerf, c'est donc qu'elle l'excite.

Cependant s'élève ici une grave objection. On a constaté que l'adrénaline conserve son effet, et le manifeste même plus accusé, quand l'appareil qu'elle stimule est privé depuis quelque temps de son innervation sympathique. Le fait a été vérifié sur les vaisseaux de la glande sous-maxillaire (Langley) et de l'oreille (Lichtwitz et Hirsch), sur l'iris (Meltzer et Auer), sur le muscle rétracteur du pénis (Fletcher). On élude le paradoxe en admettant qu'à l'instar d'autres poisons, l'adrénaline se fixe, non point sur la terminaison même des fibres sympathiques, mais sur la substance d'union interposée au nerf et à l'élément cellulaire. A cet être de raison les physiologistes anglais ont donné le nom de « myoneural junction » (Elliott) ou de « réceptive substance » (Langley).

Étude des groupements atomiques, supports des propriétés biologiques de l'adrénaline. — Quels sont, dans l'adrénaline, les groupements atomiques physiologiquement actifs (1) ? On s'est efforcé surtout de découvrir ceux qui confèrent à la substance son action vaso-constrictive. La méthode d'étude consiste essentiellement à mesurer le pouvoir hypertenseur de deux composés qui ne diffèrent structuralement entre eux que par le groupement dont il s'agit de préciser le rôle.

L'adrénaline ayant pour formule $C^6H^3(OH)^2 — CHOH — CH^2NHCH^3$, on peut envisager les trois groupements suivants :

a) Le noyau aromatique avec ses fonctions phénoliques $C^6H^3(OH)^2 —$

b) La chaîne latérale avec ses fonctions alcoolique et aminée $— CHOH — CH^2 — NH —$;

c) Les substitutions sur les atomes de carbone et d'azote de la chaîne latérale.

1° Le rôle du noyau aromatique a été mis en évidence par Barger et Dale, qui ont étudié nombre de bases appartenant à la série aliphatique (grasse) et à la série aromatique. La plus active des bases aromatiques simples, la phényléthylamine (amino-2 phényl-éthane $C^6H^5 — CH^2 — CH^2 — NH^2$) s'est montrée d'un pouvoir vaso-constricteur beaucoup plus grand que la plus active des bases aliphatiques, la norhexylamine $CH^3(CH^2)^4CH^2 — NH^2$. A cet avantage marqué vient s'ajouter pour le noyau aromatique la possibilité de recevoir des fonctions diver-

(1) Pour la rédaction de ce paragraphe, nous avons fait les plus larges emprunts à l'article de M. Tiffeneau. L'adrénaline et ses groupements physiologiques actifs, *Paris Médical*, 27 nov. 1920, pp. 390-394 (Bibliographie).

ses, notamment des fonctions phénols, douées d'une action renforçante indéniable.

Barger et Dale ont démontré l'importance des fonctions phénols en étudiant toute une série de bases monophénoliques et diphénoliques dérivées de la phényléthylamine. La para-oxyphényléthylamine, base mono-phénolique contenue dans l'ergot de seigle est environ cinq fois plus active que la base non phénolique correspondante. L'introduction dans cette base d'une seconde fonction phénol placée dans la position où se trouve le second oxhydryle de l'adrénaline (c'est-à-dire en méta) ne semble pas améliorer notablement l'action vaso-constrictive de la phényléthylamine ; mais, par contre, dans la série des bases correspondantes possédant un oxhydryle alcoolique dans la chaîne latérale, l'activité vaso-constrictive peut être accrue de vingt fois sa valeur initiale.

Il ressort de ces faits que l'introduction d'une ou deux fonctions phénoliques augmente considérablement l'action physiologique des bases adrénaliniques ; mais par elle-même ces fonctions ne constituent pas un groupement spécifiquement actif, puisque les diphénols tels que la pyrocatéchine ne possèdent aucune action excitante sur les terminaisons sympathiques. L'introduction d'une troisième fonction phénolique dans la dioxyphényléthylamine $(OH)^3 2.3.4 C^6H^2 - CH^2 - CH^2NH^2$ et dans la noradrénaline $(OH)^3 2.3.4 C^6H^2 - CO - CH^2NH^2$ affaiblit très notablement le pouvoir vaso-constricteur.

La position des oxhydryles est loin d'être indifférente. C'est ainsi que l'ortho-oxyphényléthylamine est non seulement cinq fois moins efficace que la base para correspondant, mais elle n'est pas plus active que la phényléthylamine elle-même, si bien que la substitution de l'oxhydryle en ortho est sans effet. Dans la série des amines diphénoliques, on constate des faits analogues. Ainsi, Barger et Dale ont montré qu'un composé adrénalinique à fonctions phénoliques en 2.4 ne possède plus que de faibles propriétés vaso-constrictives. Tiffeneau, étudiant les dioxybenzylamines 2.3 et 3.4 — bases qui donnent toutes deux comme l'adrénaline la réaction de Vulpian, mais dont la deuxième, seule, a ses oxhydryles en position adrénalinique — a constaté que la 2.3 dioxybenzylamine est dépourvue des propriétés vaso-constrictives que possède très nettement l'isomère 3.4.

Ainsi se trouve parfaitement démontrée *l'influence adjuvante remarquable apportée dans l'action vaso-constrictive de l'adrénaline par le noyau aromatique et par les deux fonctions phénoliques placées en 3.4.*

2° Le rôle de la chaîne latérale et des substitutions greffées sur cette chaîne a été également étudié par Barger et Dale. Ces auteurs ont constaté que la phényléthylamine est beaucoup plus active que les homologues inférieurs (benzylamine) et supérieurs (phénopropylamine). De plus, la comparaison des deux phényléthylamines, l'une aminée en α $C^6H^5 - CH(NH^2) - CH^3$ et l'autre en β $C^6H^5 - CH^2 - CH^2 - NH^2$, leur a montré que la place où se fait la substitution n'est pas indifférente et que le

maximum d'activité vaso-constrictive se rencontre dans les dérivés β, chez lesquels la position du groupe aminé correspond précisément à celle qu'occupe le groupe méthylaminé dans l'adrénaline.

Toutefois, Barger et Dale n'ont envisagé dans leurs recherches que les homologues supérieurs et inférieurs de la phényléthylamine. Tiffeneau a étudié la même question en ce qui concerne les composés correspondants possédant un ou deux oxhydryles phénoliques et se rapprochant ainsi beaucoup plus de l'adrénaline. Cet auteur a pu constater notamment que la 3.4 dioxybenzylamine $(OH)^2C^6H^3 — CH^2NH^2$, base dont la chaîne latérale ne possède plus qu'un atome de carbone, est cent fois moins active que l'adrénaline, alors que son homologue supérieur bien connu, la dioxyphényléthylamine $(OH)^2 — C^6H^3 — CH^2 — CH^2NH^2$, possède une activité double, puisqu'elle n'est que cinquante fois moins vaso-constrictive que l'adrénaline. La même démonstration a été poursuivie avec des composés à chaîne plus longue. En définitive, *le maximum d'activité vaso-constrictive s'observe avec les bases contenant une chaîne latérale à deux atomes de carbone et possédant un groupement aminé sur le carbone* β.

L'importance de la fonction alcool et de sa position en α se déduit des faits suivants. Dans la série des bases diphénoliques, Barger et Dale ont pu constater que la noradrénaline racémique $(OH)^2 — C^6H^3 — CHOH — CH^2NH^2$ est cinquante fois plus active que la dioxyphényléthylamine $(OH)^2 — C^6H^3 — CH^2 — CH^2NH^2$, ce qui témoigne amplement de la grande importance de la fonction alcool. D'autre part, cette fonction alcool est plus favorable que la fonction cétonique, car l'adrénalone est environ vingt-cinq fois plus faible que l'adrénaline racémique (Dakin, Lœwi et Meyer, Barger et Dale). Mais ce n'est pas seulement la présence de la fonction alcoolique qui intervient efficacement pour favoriser l'activité des adrénalines ; la position de cette fonction joue un rôle prépondérant et par conséquent la position des fonctions alcool et amine qui doivent se trouver l'une et l'autre respectivement sur les carbones α et β. Dans leurs essais de synthèse de l'adrénaline, Mannich et Jacobsohn ont été conduits non pas au type adrénaline, mais au type isoadrénaline dans lequel les fonctions en question se trouvent inversées, la fonction alcool en β et la fonction aminée en α. Or, d'après Kobert, une telle isoadrénaline n'a manifesté aucune propriété vaso-constrictive.

Signalons enfin à propos du rôle de la fonction alcool que sa présence dans la molécule d'adrénaline entraîne l'existence de deux isomères optiques, lesquels manifestent des différences très notables d'activité vaso-constrictives. Ainsi l'adrénaline naturelle (lévogyre) est quinze à vingt fois plus active que son isomère dextrogyre. Il va de soi que le produit racémique doit être sensiblement deux fois moins vaso-constricteur que la base lévogyre ; c'est ce qu'avait observé Cushny dès 1908, à une époque où on prétendait que l'adrénaline racémique était aussi active que la base lévogyre.

3° Reste à envisager l'influence des substitutions sur la chaîne latérale. L'adrénaline est une base dont un atome d'hydrogène de la fonction aminée est remplacé par un groupe méthyle. On peut se demander si cette substitution est favorable et de plus dans quel sens les substitutions plus élevées font varier les propriétés vaso-constrictives. Cette question a été étudiée par Barger et Dale ainsi que par Dakin, par Lœwi et Meyer à la fois dans les séries de la phényléthylamine, de l'oxyphényléthylamine, de la dioxyphényléthylamine, de l'adrénaline et de l'adrénalone. Dans tous les cas les bases primaires, c'est-à-dire avec fonction aminée NH^2 non substituée, se sont montrées plus actives que les bases secondaires — NH — R et parmi celles-ci l'activité vaso-constrictive décroît fortement à mesure que croît le nombre d'atomes de carbone du radical substituant. Enfin, dans les bases ternaires où la substitution est maxima — N — RR' l'effet vaso-constricteur est considérablement atténué jusqu'à devenir nul dans certains cas. L'exemple le plus typique est celui de la noradrénaline $(OH)^2C^6H^3$ — CHOH — $CH^2.NH^2$, base racémique qui n'a pas encore été dédoublée, mais qui possède un pouvoir vaso-constricteur deux fois plus intense que celui de l'adrénaline racémique (Schultze). Il est certain que la noradrénaline lévogyre, lorsqu'elle sera isolée, sera également deux fois plus active que l'adrénaline lévogyre, c'est-à-dire l'adrénaline naturelle.

Quant aux substitutions portant sur les atomes de carbone, elles n'ont guère été étudiées. On peut en prévoir de deux sortes : les unes sur le carbone β : $(OH)^2$ — C^6H^3 — CHOH — CH(R) — NH^2 (noradrénalines substituées en β) ; les autres sur le carbone α : $(OH)^2$ — C^6H^3 — C(OH)(R) — CH^2 — NH^2 (noradrénalines substituées en α). Tiffeneau a pu obtenir une base répondant au premier type, la β-méthylnoradrénaline et constater que l'isomère lévogyre, provenant du dédoublement de cette base, possède un pouvoir vaso-constricteur légèrement inférieur à celui de l'adrénaline lévogyre.

Ainsi, *les substitutions qui portent sur la chaîne latérale, tant sur l'atome d'azote que sur l'atome de carbone, affaiblissent les propriétés physiologiques des bases adrénaliniques, et d'autant plus que le groupe substituant comporte un nombre d'atome de C plus élevé.*

ACTION TOXIQUE DE L'ADRÉNALINE

Foa et Pellacani, Gourfein, Gluzinski, Dubois, Cybulski, Sw. Vincent, Hultgren et Anderson..., avaient constaté que les extraits de capsules surrénales en injection peuvent déterminer la mort. D'après Battelli, cette toxicité revient principalement, sinon exclusivement, à l'adrénaline.

Doses mortelles. Influence de la voie d'introduction. — Les doses mortelles d'adrénaline varient selon la voie d'introduction et l'espèce

animale choisie. Des injections *intraveineuses* de 0 mgr. 1 à 0 mgr. 2 par kilogramme tuent généralement les lapins (1) et cobayes. Les chiens, les chats supportent des quantités un peu plus fortes : pour qu'ils succombent, il faut atteindre 0 g. 33 par kilo pour les premiers, 0 mgr. 5 à 0 mgr. 8 par kilo pour les seconds.

S'il s'agit d'injections *sous-cutanées*, les chiffres précédents peuvent être 10 à 50 fois plus élevés : 8 à 10 milligrammes par kilogramme pour le cobaye et le lapin ; 5 à 6 milligrammes pour le chien. La grenouille résiste à des doses dix fois plus fortes que le lapin, ces doses étant rapportées, naturellement, à l'unité de poids vif. Une souris de 10 à 15 grammes sera tuée par l'injection sous-cutanée d'environ 0 mgr. 1 ; et la mort surviendra, soit en quelques minutes au milieu de convulsions, soit après quelques heures, dans la prostration et l'hypothermie progressive. Abderhalden et Slavu ont noté ce fait que l'adrénaline droite est beaucoup moins toxique : elle n'est mortelle pour la souris qu'à la dose de 0 gr. 1 à 0 gr. 5. Les mêmes auteurs ont vu ce fait curieux que l'animal traité préalablement par des injections d'adrénaline droite (0 mgr. 2 à 5 mgr.) offre une remarquable résistance à l'adrénaline gauche, au point de tolérer des doses doubles et même décuples. Ce mode d'immunisation préviendrait également les effets glycosuriques d'une injection d'adrénaline naturelle (Watermann, Pollak).

La dose mortelle en injection *intrapéritonéale* est à peu près la même que par voie sous-cutanée.

Mais, d'après Falta et Ivcovic, des quantités énormes d'adrénaline peuvent être introduites dans l'organisme par *voie stomacale*, *intestinale*, *intravésicale* sans causer d'accident. Une observation de R. Grasset (2) a montré, chez l'homme, l'innocuité relative d'une dose considérable (35 cc. de la solution au 1/1.000) accidentellement ingérée.

Mécanisme de la mort. — L'adrénaline tue par des mécanismes différents.

a) Après injection intraveineuse d'une forte dose, l'animal s'effondre et exécute seulement quelques mouvements respiratoires terminaux : il a succombé à l'*arrêt ou à la fibrillation des ventricules*.

Cette éventualité survient à coup sûr, même par l'emploi de doses faibles (0 mg. 01 à 0 mg. 02 par kilo) chez le chat et le chien lorsque l'animal est anesthésié au chloroforme. Il suffit qu'il ait respiré quelques bouffées d'anesthésique. C'est *la syncope adrénalino-chloroformique*, découverte par Lévy et minutieusement analysée par Bardier et Stillmunkès. Certaines observations cliniques dues à des oto-rhinologistes, à des gynécologues laissent fortement présumer que cet accident peut aussi

(1) La dose s'abaisse à 0 mgr. 05 chez le lapin chloralosé (Bardier et Stillmunkès).

(2) R. Grasset, Tentative d'empoisonnement par la solution d'adrénaline au 1/1.000e, *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 1917, t. 41, p. 981.

se produire chez l'homme. Il traduit très vraisemblablement le renforcement par l'adrénaline du pouvoir toxique du chloroforme sur le cœur.

b) Une dose juste mortelle, introduite dans une veine proche du cœur, chez le lapin, engendre très fréquemment un *œdème aigu* rapidement fatal. On observe une respiration dyspnéique, anxieuse, superficielle, puis le rejet par les narines d'un peu de liquide mousseux, saumoné ; et la mort survient au milieu de convulsions. A l'autopsie on constate des lésions caractéristiques : les alvéoles, l'arbre trachéo-bronchique sont encombrés de spume sanglante. Signalé par Josué, retrouvé par tous les auteurs qui ont étudié la question, l'œdème pulmonaire adrénalinique a été bien étudié dans son mécanisme par Hallion et Nepper. L'hypertension aortique déterminée par l'injection tend à produire stase et hypertension dans le réseau pulmonaire ; mais l'œdème n'apparaît que si le ventricule gauche se laisse forcer. Il est d'ailleurs probable qu'à ce facteur mécanique s'ajoute une altération toxique des capillaires du poumon, altération qui facilite l'inondation séreuse des alvéoles. Il est curieux de noter, avec Biedl, que l'œdème ne se produit plus, malgré injection de fortes doses d'adrénaline, quand les vagues sont mis hors de fonction par l'atropine ; et, avec Hallion, que s'il fait défaut après une première injection, des doses ultérieures, même plus élevées, ne le déterminent pas.

c) Après introduction sous-cutanée ou intrapéritonéale de doses suffisamment fortes, apparaît d'abord une phase d'excitation, avec vomissements répétés, diarrhée sanglante ; puis s'installe une faiblesse progressive aboutissant à une profonde prostration et à une paralysie généralisée. L'animal meurt en quelques heures, au plus tard en un jour. A l'autopsie on trouve une hyperhémie de tous les organes : les cavités pleurale, péritonéale, péricardique contiennent un liquide séreux, parfois hémorragique. On découvre des ecchymoses sous-pleurales et péricardiques, un cœur mou, des suffusions et parfois de l'œdème des poumons. Les viscères abdominaux, l'intestin en particulier, ne sont pas seulement congestionnés, mais très souvent siège d'hémorragies étendues.

Après injection intraveineuse, la mort peut être regardée comme la conséquence de graves troubles circulatoires ; mais après introduction sous-cutanée ou péritonéale son mécanisme demeure obscur. Il faut peut-être incriminer quelque altération d'un tissu nécessaire à la vie. On sait, en effet, que l'adrénaline peut déterminer localement des nécroses étendues. D'après Bield cet effet nocif est très fréquemment observé à l'occasion d'injections sous-cutanées : il est d'autant plus à craindre que l'adrénaline employée a été diluée dans une quantité de solvant plus grande. Chez le lapin, par exemple, une injection sous-cutanée de 0 cc. 1 de la solution à 1/1.000^{e} n'occasionne presque jamais de nécrose ; mais les accidents locaux sont à peu près certains si cette même dose de 0 cc. 1 est étendue de 50 à 100 centimètres cubes de sérum stérilisé. Ce n'est pas seulement au lieu de sa pénétration que l'adrénaline cause des altérations tissulaires, mais aussi dans les organes éloignés. Les reins, le foie présentent souvent

de l'infiltration, de petites hémorragies, de la nécrose ; les poumons, des phénomènes inflammatoires ; les tuniques muqueuse et musculeuse de l'estomac, de l'intestin, de la vessie, des zones de dégénération ; les centres nerveux, des foyers hémorragiques. Les thyroïdes, les surrénales peuvent être aussi gravement altérées. Au niveau du cœur on a trouvé de l'hypertrophie du ventricule gauche, de la myocardite fibreuse, des infarctus ischémiques, des îlots de dégénérescence hyaline ou nécrotique.

L'athérome expérimental adrénalinique. — A doses moindres, mais répétées, l'adrénaline introduite dans les veines détermine des lésions chroniques : athérome artériel et hypertrophie cardiaque. C'est Josué qui, en 1903, a signalé ce fait, bientôt confirmé par toute une série d'auteurs (Lœper, Josserand, Gouget, Baylac...). Les lésions s'obtiennent surtout chez le lapin. Il faut recourir à des injections intraveineuses. Par les voies sous-cutanée, intramusculaire, intrapéritonéal on n'enregistre que des insuccès. Des quantités extrêmement faibles suffisent à provoquer un athérome marqué (trois gouttes de la solution au 1/1.000^{e} tous les deux jours ; au total 1 à 2 milligrammes de substance active). L'altération vasculaire est favorisée dans son développement par divers états physiologiques ou morbides (infection, fatigue, alimentation riche en sels de chaux, castration...). Ces lésions siègent sur la plupart des artères (carotides, crurales, pulmonaires, rénales) et même sur la veine cave ; mais elles atteignent leur intensité maxima au niveau de l'aorte et se présentent sous deux aspects : plaque d'athérome à divers stades et formations anévrysmatiques.

Histologiquement c'est surtout la mésartère qui est touchée : les fibres élastiques et musculaires de cette tunique sont les premières lésées ; puis, à la désintégration de ces éléments (qui perdent leurs affinités tinctoriales, se dissocient, se fragmentent et se nécrosent) succède l'infiltration calcaire de la paroi vasculaire.

La plupart des auteurs admettent l'identité anatomo-pathologique de cet athérome adrénalinique avec l'athérome humain.

L'hypertrophie cardiaque, portant surtout sur le ventricule gauche, accompagne d'ordinaire les lésions que nous venons de décrire, mais peut apparaître seule, l'aorte restant saine. Histologiquement les fibres myocardiques sont augmentées de volume, exceptionnellement dégénérées.

Quant au mécanisme de production des lésions cardio-vasculaires, les uns l'attribuent à l'hypertension, les autres à une action toxique locale. Il est difficile d'opter entre ces deux interprétations. L'injection combinée d'adrénaline et de substances hypotensives a paru empêcher, dans certains cas mais non toujours, la production de l'athérome.

III

LE CYCLE DE L'ADRÉNALINE DANS L'ORGANISME

Peu de problèmes en physiologie ont suscité autant de travaux — et de solutions contradictoires. Entre des résultats expérimentaux qui s'opposent inconciliables, les raisons d'un choix légitime ne peuvent être fournies que par l'examen critique des procédés mis en œuvre dans chaque cas.

Nous sommes ainsi conduits à décrire tout d'abord les méthodes que les auteurs ont imaginées pour apprécier l'activité sécrétoire surrénale et ses effets. Nous montrerons pourquoi elles sont inégalement dignes de crédit.

LES MÉTHODES DE MESURE DE LA SÉCRÉTION SURRÉNALE D'ADRÉNALINE (1)

Ces méthodes sont fondées sur l'examen : soit de la glande même, soit du sang veineux qui en sort.

Etude du tissu médullo-surrénal. — On imagine volontiers que si l'adrénaline passe plus abondamment dans la circulation, son taux dans le tissu générateur doit se réduire d'autant. Et cette réduction, on juge qu'il est facile de l'apprécier par comparaison. L'expérience en effet nous apprenant que les deux surrénales, chez le même sujet, renferment la même quantité d'adrénaline, l'une d'elles est extirpée (ou préservée de toute excitation par énervation) ; puis on réalise la condition expérimentale dont on attend un effet adrénalino-sécréteur et on prélève la seconde capsule. Il ne reste plus qu'à soumettre les deux glandes aux mêmes investigations : examen de leur richesse en grains chromaffines sur coupes ; ou bien dosage colorimétrique de leur adrénaline par des réactifs appropriés (celui de Follin par exemple) ; ou encore, mesure du pouvoir hypertenseur de leurs extraits.

Cette dernière épreuve paraît la plus recommandable, surtout si on suit la technique indiquée par Elliott. L'animal réactif est un chat décérébré, à moelle détruite, aux vagues coupés, maintenu en vie par respiration artificielle. La pression d'un tel sujet tombe à 40 ou 50 mm. Hg ; par ses relèvements plus ou moins accusés, en réponse à l'injection de toute

(1) Pour la bibliographie se reporter aux articles suivants : P. Trendelenburg. Die Adrenalinsekretion unter normalen und gestörten Bedingungen. *Ergebn. der Physiol.*, 1923, t. 21, 2e partie, pp. 512-521, et Houssay. La secreción de adrenalina y su inervación. *Prensa argentina*, 20 octobre 1922.

dose d'adrénaline, elle permet d'apprécier la quantité de substance active en jeu « avec la précision d'une balance ».

Les autres méthodes sont d'une exactitude plus discutable. A la recherche de la chromaffinité on objecte que la réaction de Henle n'est peut-être pas rigoureusement spécifique ; nous ignorons s'il existe bien un exact parallélisme entre l'intensité de la coloration du parenchyme surrénal traité par le bichromate et la teneur de ce même tissu en substance hypertensive. Soumettant la méthode colorimétrique de Follin, Cannon et Denis à un tel contrôle, Maiweg, puis Frowein ont constaté qu'elle donne des résultats trop forts, sans doute parce qu'il existe dans les extraits des précurseurs de l'adrénaline, pharmacodynamiquement inactifs, mais déjà doués d'un notable pouvoir réducteur. Les recherches de J. Verne, plus récentes, plaident dans le même sens.

Il y a plus. Toute mesure de la sécrétion qui est fondée sur l'examen du parenchyme surrénal encourt la grave critique que voici : la quantité d'adrénaline, présente dans la glande, résulte de deux actes cellulaires antagonistes et simultanés : l'évacuation du produit de sécrétion et sa régénération. Il faudrait connaître la part d'une de ces variables pour apprécier celle de l'autre dans l'effet observé. Il est à présumer que, parfois, la pauvreté en adrénaline du tissu chromaffine est moins la conséquence d'une hypersécrétion du produit que d'un arrêt de son élaboration (P. Trendelenburg).

Etude du sang veineux surrénal, du sang artériel. — Pour apprécier exactement l'intensité de la sécrétion surrénale c'est dans le sang veineux de la glande, c'est dans le sang de la circulation générale même qu'il faut doser, si possible, l'adrénaline.

Mais par quels procédés ?

Méthodes chimiques. — On a tenté d'abord d'utiliser les méthodes colorimétriques que nous avons énumérées (v. p. 484). Nous n'y reviendrons pas, pour cette raison qu'elles sont aujourd'hui justement abandonnées. Acceptables quand il s'agit d'évaluer la quantité d'adrénaline présente dans le tissu capsulaire, elles cessent de l'être quand on recherche l'hormone dans les liquides de l'organisme. Elles manquent en effet de sensibilité. Par surcroît, la plupart d'entre elles se révèlent sans spécificité et s'obtiennent avec des substances diverses, celles notamment qui renferment le noyau pyrocatéchine.

Méthodes biologiques. — Par contre, les procédés biologiques restent d'un emploi courant ; ils permettent de reconnaître l'adrénaline aux diverses actions physiologiques qu'elle suscite : hypertension, mydriase, inhibition intestinale ou utérine, accélération du cœur énervé, etc. Le mieux est d'employer simultanément plusieurs critères selon le principe des « investigations convergentes ».

La règle, simple à énoncer, comporte dans l'application des variantes

multiples : l'épreuve du sang, plus ou moins adrénaliné, sur le test choisi peut être tentée, en effet, *in vitro* ou *in vivo*, d'où deux groupes de méthodes dites externes et internes (Cannon).

a) Les *méthodes externes* offrent toutes ce point commun d'exiger le prélèvement du sang comme préface de la caractérisation et du dosage de l'adrénaline qu'il peut contenir. Mais chaque expérimentateur opère cette récolte à sa manière :

Soit par une canule fixée dans le bout lombaire du tronc lombo-surrénal qu'on a eu soin de lier à son implantation cave (Dreyer, Tscheboksaroff, Gley et Quinquaud...). L'opération s'exécute avec facilité sur le chien, plus laborieusement sur le lapin, le chat ;

Soit par un cathéter introduit dans la veine fémorale et poussé dans la veine cave inférieure jusqu'à la hauteur des surrénales (Cannon et de La Paz). On évite ainsi incision abdominale (ou lombaire) et anesthésie générale ;

Soit, enfin, par le procédé dit de la « poket cava » (Biedl, Stewart et Rogoff, Kodama...) qui consiste à faire de la veine cave inférieure, à l'aide de ligatures et de pinces, une poche collectrice où s'accumule, à l'exclusion de tout autre, le sang veineux surrénal. On puise alors ce sang à l'aide d'une sonde introduite par la veine fémorale ; ou bien on permet son accès dans la circulation générale en levant la pince qui ferme temporairement, du côté du cœur, la poche cave.

Recueilli d'une manière ou d'une autre, le sang est mis en présence du test biologique, qu'il doit modifier s'il contient de l'adrénaline.

b) Les *méthodes internes* suppriment le temps préliminaire de l'extravasation. Le sujet est préparé pour révéler lui-même, par certaines réactions de ses propres appareils (accélération du cœur énervé, contraction de la patte ou du rein énervés, dilatation de la pupille énervée, sécrétion de la glande sous-maxillaire énervée...), l'hyperadrénalinémie qu'il doit engendrer, si l'agression qu'il subit intensifie réellement l'activité sécrétoire de ses surrénales.

Méthodes externes ou internes sont capables de fournir des renseignements d'ordre quantitatif : il suffit de rechercher, par tâtonnements, quel volume d'une solution titrée d'adrénaline détermine sur le test choisi — *in vitro* ou *in vivo* — les mêmes modifications que le sang.

Examen critique. — Précisons maintenant la valeur respective de ces divers procédés.

a) Les *méthodes externes* sont passibles de diverses objections qui visent : le mode de prélèvement, l'influence de l'extravasation sur l'adrénaline présente dans le sang recueilli, le choix du test biologique.

1. La récolte du sang exige une opération préalable plus ou moins grave, sous anesthésie : la découverte de la région surrénale. L'adrénalino-sécrétion risque d'en être troublée. Le cathétérisme de la veine cave par la veine fémorale, intervention peu mutilante, mériterait la préférence sur les autres procédés, s'il n'était passible à son tour d'une

sérieuse objection : il ne permet pas de mesurer le débit sanguin surrénal. Par son emploi on ne peut donc évaluer que la *concentration* de l'adrénaline dans un échantillon de sang cave, non la *quantité totale* de la substance livrée dans l'unité de temps (Stewart et Rogoff). De plus, le prélèvement comporte des manœuvres diverses au voisinage immédiat de la surrénale. Or, Popielski, et bien d'autres auteurs après lui, ont signalé que les pressions, même légères, exercées sur la glande provoquent mécaniquement une décharge d'adrénaline qu'on risque de confondre avec une sécrétion vraie.

2. L'extravasation, à son tour, conduit à des erreurs d'estimation, les unes par excès, les autres par défaut.

Si le dosage se fait en partant du sérum on s'expose à prendre les substances vaso-constrictives, nées au cours de la coagulation (O'Connor), pour de l'adrénaline ; elles en ont, en effet, les propriétés biologiques, et ne s'en différencient que par leur résistance plus grande à l'oxydation. D'autre part, l'hormone, comme nous le verrons plus loin (v. p. 523), se trouve dans le plasma et non dans les éléments figurés (Langlois, Stewart et Rogoff) ; sa concentration dans le sang total est donc moindre que dans l'échantillon de sérum ou de plasma où on l'a mesurée.

Cependant, l'adrénaline se détruit dans le sang *in vitro* avec plus ou moins de rapidité. La perte, d'intensité variable, peut dépasser 50 o/o. Cannon a bien mis en lumière ce fait, qui ressort des travaux mêmes que Stewart et Rogoff ont exécutés sur des chats à « poket cava ». Le sang veineux surrénal, collecté pendant un temps déterminé, est ensuite renvoyé dans la circulation générale, ou bien extrait par cathéter. La teneur en adrénaline de ces échantillons de sang se juge : dans le premier cas, à la dilatation de la pupille énervée du sujet même ; dans le second cas, à l'inhibition des mouvements et du tonus d'un intestin de chat exporté. Puis, on cherche, à l'aide d'une solution titrée, quelles quantités d'adrénaline reproduisent ces mêmes effets. Or, les chiffres trouvés ne concordent pas. La sécrétion d'adrénaline, évaluée d'après la méthode interne, s'élève par kilogramme et par minute à 0 mgr. 0006 ; elle n'est plus que de 0 mgr. 00025 d'après les données de la méthode externe. Au cours des manipulations du sang *in vitro* il survient donc une perte du produit à doser ; et l'erreur n'étant pas constante, on ne peut recourir à un coefficient de majoration pour la corriger.

3. Enfin les tests biologiques sont de valeur fort inégale. Les yeux énucléés de grenouille (Meltzer, Ehrmann) présentent des différences de sensibilité et ne permettent chacun qu'une seule épreuve. La mydriase n'est pas spécifique et peut être obtenue avec les substances les plus diverses. L'appréciation des résultats manque d'objectivité.

Le procédé de Laewen-Trendelenburg mérite plus de crédit. Il consiste, comme on sait, à faire circuler, sous pression constante, à travers les branches de l'aorte abdominale d'une grenouille (dont le système nerveux a été détruit) une solution de Ringer, qu'on remplace, au moment voulu, par le liquide à examiner. On compte le nombre de

gouttes qui s'échappent par minute de la veine abdominale. Si le liquide qu'on étudie contient de l'adrénaline, les vaisseaux se contractent et l'écoulement se réduit. Lorsqu'on se propose de doser, par ce procédé, la quantité d'adrénaline *présente dans un échantillon de sang* il faut employer ce sang même, *citraté* (et non son sérum, qui contient des substances vaso-constrictives). On doit naturellement ajouter à la solution-étalon d'adrénaline la même quantité de citrate, ou mieux la même quantité de sang veineux périphérique citraté.

L'intestin exporté et maintenu en survie *in vitro* a été fort employé par les physiologistes américains (Cannon et de La Paz, Stewart et Rogoff). Sa sensibilité à l'adrénaline est extrême, mais diminue assez rapidement, ce qui ne laisse pas d'être un inconvénient grave au cours de recherches comparatives.

L'utérus excisé a été utilisé aussi (Fraenkel). Comme on sait, il réagit à l'adrénaline fort différemment selon qu'il provient d'une espèce ou d'une autre, d'une femelle pleine ou non gravide. Les préparations qui se contractent sont moins appropriées à la recherche de l'hormone dans le sérum et dans le sang défibriné, parce que les vaso-constrictions interviennent encore ici comme substances excitantes et peuvent donner le change.

b) Les *méthodes internes*, de leur côté, n'échappent pas à la critique. Il ne faut point croire d'abord que les divers tests proposés puissent être indifféremment adoptés : ils sont inégalement *sensibles* et *spécifiques*.

Au cours d'injections intraveineuses d'adrénaline, à doses progressivement croissantes, les réactions apparaissent, d'après Houssay et Molinelli, dans l'ordre suivant : 1° contraction de la rate (avec 0 mgr. 0002 d'adrénaline); 2° contraction du rein et élévation de la pression artérielle (chez l'animal à cœur énervé); 3° accélération du cœur énervé (avec 0 mgr. 0005); 4° augmentation de la glycémie. La dilatation de l'iris (privé de son innervation sympathique) s'obtient plus ou moins facilement d'un sujet à l'autre ; il est possible qu'elle relève dans certains cas d'une inhibition réflexe du tonus de l'oculo-moteur commun. Le cœur énervé s'accélère sous l'influence non seulement de l'adrénaline, mais de certains produits de sécrétion hépatique et thyroïdienne (Cannon et ses élèves). Comme fréquemment les agressions mises en œuvre (asphyxie, poisons) peuvent agir elles-mêmes, directement, sur l'organe-test, il faut, avant de conclure qu'elles ont bien stimulé la sécrétion interne surrénale, avoir soin de vérifier qu'elles restent sans effet quand les glandes sont enlevées. Cette contre-épreuve est indispensable.

Mais les méthodes internes soulèvent des objections encore plus graves, visant leur principe même. Les résultats positifs qu'elles fournissent peuvent être dus, d'après Stewart et Rogoff, à de simples variations du régime circulatoire *sans augmentation réelle de la sécrétion d'adrénaline*. Les auteurs incriminent : 1° l'élévation de la pression artérielle, qui intensifie le débit sanguin dans les organes (surtout s'ils sont énervés) et, partant, accroît l'apport d'adrénaline sans que la quantité de la sub-

stance dans le sang ait varié; 2° la vaso-constriction splanchnique, directe ou réflexe, qui ralentit le courant sanguin dans la veine cave et qui exagère en conséquence la concentration de l'adrénaline.

Cannon et Rapport, Houssay estiment avoir éliminé de leurs expériences l'influence éventuelle de ces changements circulatoires en opérant sur des chats dont les sous-clavières, les carotides, les rénales, l'aorte abdominale, la veine cave inférieure étaient liées. Mais si cette réduction du champ circulatoire entrave l'intervention des phénomènes de « redistribution sanguine », ce ne peut être qu'en élevant de manière anormale et constante la concentration de l'adrénaline, puisque les surrénales déversent leur produit dans un moindre volume de sang. On n'élude une critique que pour en encourir une autre.

La méthode de choix. — Il existe cependant une méthode qui échappe à toute objection sérieuse. C'est celle de l'anastomose veineuse surrénalo-jugulaire entre deux chiens que Tournade a imaginée. On lui doit réserver, dans la classification de Cannon, une place à part. Elle s'apparente en effet aux méthodes externes en ce sens qu'elle requiert deux animaux, l'un *producteur*, l'autre *réactif* de l'hormone. Mais, par contre, elle offre ce point commun avec les méthodes internes qu'elle évite l'extravasation du sang dont il s'agit d'apprécier la teneur en adrénaline.

Voici sommairement sa description :

Les animaux sont chloralosés. Chez le chien B (le donneur) on enlève par voie lombaire la capsule surrénale gauche. Puis, par une longue incision lombo-costale (comportant ou non la résection des deux dernières côtes et l'ouverture ultérieure de la plèvre), la capsule droite est à son tour abordée. La veine est libérée avec précaution, en amont et en aval de la glande, dans ses deux segments lombaire et cave, — anastomosée par son extrémité lombaire à la jugulaire du chien A (le transfusé), — enfin liée à son abouchement cave. Si bien que, dans ce segment veineux artificiel surrénalo-jugulaire, trait d'union entre les deux animaux, le cours du sang se dirige désormais de B vers A : il n'est pas en effet de valvule qui s'y oppose.

Ajoutons que l'anastomose s'effectue aussi bien entre la veine surrénale droite ou gauche du donneur et la veine jugulaire, ou fémorale, ou rénale du transfusé.

L'opération précédente réalisée, les diverses agressions qu'on inflige au chien B ne pourront plus, chez cet animal, provoquer de réaction que par mécanisme nerveux, sans intervention adrénalinique ; si elles suscitent en outre une suractivité sécrétoire surrénale, c'est chez A qu'on en constatera les effets exportés *à l'état pur*, c'est-à-dire dégagés de toute manifestation nerveuse concomitante, de toute complication de « redistribution sanguine ».

« Nous ne pouvons mettre en doute, écrit l'auteur de la méthode, que l'adrénalinémie du transfusé ne reproduise exactement celle qu'eût présentée le donneur avant toute mutilation spoliatrice. La *même hormone*

sécrétée par la *même glande*, suivant le *même rythme*, doit évidemment jouer un *rôle identique* chez les deux animaux qui la reçoivent successivement dans leur sang veineux cave, pourvu qu'elle présente finalement le même taux de dilution. Or, pour atteindre ce but, deux conditions suffisent, que nous avons eu soin d'observer dans nos expériences. Il faut : 1° que le transfusé soit décapsulé et n'offre en circulation d'autre adrénaline que celle qu'il reçoit ; 2° *qu'il pèse deux fois moins que le donneur, afin de répartir dans moitié moins de sang la sécrétion qu'il tient d'une seule glande.*

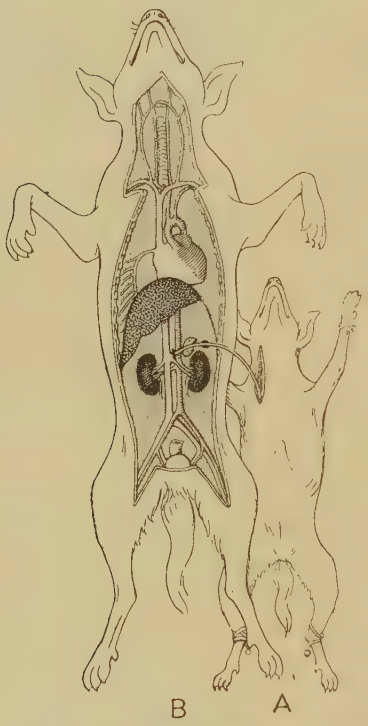


Fig. 5. — *Schéma de l'anastomose veineuse surrénalo-jugulaire.*

Les avantages du procédé ne sont guère contestables. L'anastomose effectuée, l'opérateur n'intervient plus que pour déclencher les excitations dont il soupçonne et veut vérifier l'action adrénalino-sécrétoire. Sous ses yeux, les divers phénomènes révélateurs de l'intervention de l'hormone se déroulent, fixés par la méthode autographique : élévation de la pression artérielle, ralentissement du rythme cardiaque, réduction du volume du rein, de la rate, diminution du tonus intestinal... Ce sont là autant de courbes qui expriment, de façon concordante, la durée, l'intensité, le rythme de la sécrétion surrénale jugée à ses effets. A ces courbes, il ne manque, en ordonnée, que l'indication des quantités de substance active en jeu. Mais il est facile de remédier à cette lacune, et voici comment : lorsqu'une agression adressée au donneur B a suscité chez le transfusé A des manifestations diverses (cardio-vasculaires notamment), on recherche quelle quantité d'adrénaline au 1/100.000^{e} il faut injecter

(1) De tous ces tests la rate est le préférable, parce que le plus sensible à l'adrénaline. L'oncographie splénique se réalise fort simplement par l'application, *sur un segment de l'organe*, de l'appareil qu'ont décrit Tournade et Chabrol, *C. R. Soc. Biol.*, 29 mars 1924 et 31 oct. 1925.

La rate doit, sans doute, sa réactivité spéciale au double système contractile de ses vaisseaux et de ses trabécules, mais certainement aussi à ce fait que son tissu est particulièrement riche en acides aminés (Delaunay et Sérégé, Lœper, Decourt et Lesure), corps qui renforcent, comme l'ont prouvé Abderhalden et Gellhorn, l'action de l'adrénaline.

dans la jugulaire de ce chien A pour obtenir de lui les mêmes réactions. Et nous concluons de cette identité d'effets à l'égalité des doses d'adrénaline sécrétée et injectée ».

L'ÉLABORATION DE L'ADRÉNALINE

Les surrénales contiennent de l'adrénaline. Précisons d'abord en quelle quantité. Ce premier point résolu, nous tenterons d'indiquer l'origine du produit, c'est-à-dire le lieu où il se forme et ses antécédents chimiques.

Teneur des surrénales en adrénaline. — On peut la fixer au millième environ du poids de la glande. C'est un chiffre moyen qui varie plus ou moins sous l'influence de diverses conditions : espèce animale, âge, état normal ou pathologique du sujet et de la glande, genre de mort, etc...

La quantité d'adrénaline des deux surrénales est de : 0 mgr. 44 chez le chat (Elliott), — 0 mgr. 077 à 0 mgr. 2 chez le lapin (Biberfeld, Frowein), — 1 mgr. 4 à 2 mgr. 6 chez le chien (Elliott), — 4 à 8 mgr. chez l'homme (Battelli, Lucksch).

Rapportée à 1.000 kilogrammes d'animal, cette quantité est assez constante, comme on le voit par le tableau suivant emprunté à Battelli :

Homme . . .	0,0603	Porc	0,078 à 0,084
Bœuf . . .	0,07 à 0,077	Chien . . .	0,066 à 0,116
Cheval . . .	0,0816 à 0,120	Lapin . . .	0,083
Mouton . . .	0,115 à 0,121	Cobaye . . .	0,229

On remarquera que le cobaye, proportionnellement à son poids, dispose de deux à trois fois plus d'adrénaline que les autres espèces animales.

L'adrénaline apparaît dans les surrénales bien avant la naissance, dès la première moitié de la gestation (Langlois et Rehns), alors que l'ébauche médullaire n'a pas achevé de pénétrer dans la corticale (Evelyn Howard Miller). Elle y est relativement plus abondante que chez le sujet à développement achevé (Fred. Feuger).

Chez l'adulte, les deux glandes contiennent constamment la même quantité de substance active (Kahn, Tscheboksaroff, Elliott, Quinquaud). La différence est inférieure à 10 o/o. Cette égalité (qui n'est en défaut que chez le cobaye) devait suggérer à Kahn une méthode pour apprécier l'influence de certains facteurs sur l'adrénalino-sécrétion. On énerve une des glandes, qui, grâce à cet artifice conserve toute son adrénaline; il est dès lors facile de mesurer par comparaison la perte que subira l'autre glande sous l'influence d'une agression déterminée (piqûre bulbaire, asphyxie, anesthésie...).

On ne sait exactement si, après ablation d'une capsule, celle qu'on a laissée en place présente bien une augmentation compensatrice de sa teneur en adrénaline. Les résultats sur ce point sont divergents. La glande épargnée n'offre pas de réaction chromique nettement intensifiée

(Elliott et Tuckett, Borberg). Sa teneur en adrénaline, appréciée colorimétriquement, n'apparaît guère plus forte (Battelli et Sarah Ornstein). Cependant, d'après Kuriyama, chez les rats, la quantité absolue augmenterait un peu, tandis que le rapport au poids corporel resterait inchangé. Stewart et Rogoff ont trouvé, chez le lapin, un fort accroissement allant jusqu'au double de la valeur initiale.

Après transplantation le tissu exporté perd rapidement sa provision d'adrénaline (Poll, Busch et von Bergen, Elliott et Tuckett, Shiota).

Battelli a étudié chez le chien l'influence de la fatigue. Si le travail imposé à l'animal est considérable, le taux de l'adrénaline s'abaisse et peut tomber à 0,025. Mais la reconstitution s'en fait rapidement ; après un même effort, mais suivi de repos, on trouve les chiffres de 0,172 à 0,220 par kilogramme d'animal, très notablement supérieurs à la normale (0,06 à 0,116).

L'influence de la narcose, du refroidissement, du jeûne, de certains régimes carencés, de la castration, de la thyro-parathyroïdectomie, du choc anaphylactique ou peptoné, etc... a fait l'objet de recherches dont les résultats mériteraient d'être confirmés.

Les intoxications et les infections générales réduisent et peuvent même faire disparaître complètement l'adrénaline des surrénales (Lucksh) (1). A plus forte raison les altérations locales ont-elles ce même effet : dès leurs premières recherches, Oliver et Schafer avaient signalé qu'un extrait capsulaire d'addisonien n'exerce aucune action sur la pression artérielle. Ce fait a été retrouvé depuis par divers auteurs.

D'après Zanfrognini, le taux de l'adrénaline dans les surrénales de l'homme ne se modifierait pas les premiers jours qui suivent la mort. Mais, selon que celle-ci est brusque ou précédée d'une lente agonie, les dosages donnent des chiffres différents, plus élevés dans le premier cas que dans le second. Cette « docimasie surrénale » serait utilisable en médecine légale (Cevidalli et Leoncini) (2).

Origine topographique. — Battelli avait pensé que les surrénales représentaient simplement le lieu d'emmagasinement d'une adrénaline formée en d'autres tissus de l'organisme. A peine émise, cette opinion a été abandonnée par son auteur même.

C'est à la moelle qu'on attribue généralement le rôle essentiel dans l'adrénalinogénie. Comme nous l'avons signalé déjà, les propriétés physiologiques des extraits médullaires et les réactions micro-chimiques des

(1) Lucksh. Uber den Adrenalingehalt der Nebennieren des Menschen bei verschiedenen Todesursachen. *Virchow's Arch.*, 1917, t. 223, pp. 290-300 (Bibliographie et analyse des travaux antérieurs).

(2) Une telle conclusion ne saurait être actuellement acceptée sans réserve. D'après les récentes recherches de Mouriquand et Leulier (*C. R. Soc. Biol.*, mai 1927) la « cadavérisation » fait disparaître en 24 heures tout ou partie de l'adrénaline des surrénales.

cellules chromaffines (ou plus exactement de leurs enclaves) sont en effet celles de l'adrénaline (Mulon) (1).

Cependant quelques physiologistes estiment que le tissu cortical doit intervenir aussi dans une telle élaboration. Les extraits obtenus en partant soit du cortex normal (Salvioli et Pezzolini (2), Toujean) (3), soit de ses adénomes (Josué et Bloch) (4), se révèlent nettement hypertenseurs. D'autre part, et plus récemment, F. A. Hartmann et W. E. Hartmann (5) ont constaté que des surrénales, dont la médullaire avait été antérieurement cautérisée, donnaient encore la réaction colorimétrique de l'adrénaline (réaction de Follin, Cannon et Denis). Les extraits de telles glandes inhibaient les mouvements de l'intestin.

Ces sortes d'expériences, toutefois, n'emportent pas la conviction. La séparation des deux tissus constituants de la surrénale est une opération délicate dont le résultat reste toujours discutable. D'ailleurs, la présence d'adrénaline dans la zone corticale peut s'expliquer de diverses façons : certains auteurs la rapportent à des cellules chromaffines erratiques logées dans les diverses assises du cortex (Ciaccio). D'autres invoquent un processus de diffusion par les vaisseaux. Une expérience de Kohn et Fuchs (6) plaide en faveur de ce dernier mécanisme : si on attend quelques heures après la mort de l'animal pour prélever la couche superficielle des surrénales, l'extrait qu'on en obtient produit, en injection intraveineuse, une élévation de la pression artérielle ; par contre, il n'engendre aucun effet, s'il provient d'un cortex isolé du reste de la glande sitôt après le sujet tué.

Chez les vertébrés inférieurs (sélaciens, téléostéens), où tissus interrénal et surrénal constituent des organes distincts, il doit être plus facile d'établir le rôle de chacun d'eux dans l'adrénalinogénie. Or, Sw. Vincent a montré, déjà depuis longtemps, que *seuls* fournissent des extraits actifs sur la pression les corpuscules qui ont une structure identique à la médullo-surrénale. Mêmes constatations ont été faites avec les extraits de paraganglions : organe de Zuckerkandl (Biedl et Wiesel, R. H. Kahn), glande carotidienne (Mulon). Le tissu chromaffine se suffit donc à lui-même dans l'élaboration de l'adrénaline.

Origine chimique. — Quelles sont les substances d'où la cellule chromaffine tire l'adrénaline ?

(1) Mulon, Spécificité de la réaction chromaffine : glandes adrénalogènes. *C. R. Soc. Biol.*, 1904, t. 56, p. 113.

(2) Salvioli et Pezzolini. Sur le différent mode d'agir des extraits médullaire et cortical des capsules surrénales. *Arch. ital. Biol.*, 1902, t. 37, 380.

(3) Toujean, Recherches expérimentales sur l'adrénaline, *Th. Fac. Méd. Toulouse*, 1905.

(4) Josué et Bloch, Action hypertensive de la couche corticale des capsules surrénales, *C. R. Ac. Sc.*, 10 juin 1907.

(5) F. A. Hartmann et W. E. Hartmann, The production of epinephrin by the adrenal cortex, *Am. Journ. of Physiol.*, 1923, t. 65, p. 623.

(6) Citée d'après Lucien et Parisot, Glandes surrénales et organes chromaffines, Paris, Gittler, 1913, p. 183.

Pour Boruttau, ce pourrait être les produits de désassimilation musculaire. Cette hypothèse manque de vérification expérimentale.

Comme l'adrénaline contient dans sa molécule un noyau aromatique, on imagine volontiers qu'elle doit provenir d'acides aminés qui le renferment également.

Abelous, Soulié et Toujean (1) ont montré que du tissu de glande surrénale broyé, mis 24 heures à l'étuve (40°) présente un accroissement de sa teneur en adrénaline — le dosage de cette substance étant effectué par la méthode colorimétrique à l'iode que ces mêmes auteurs ont fait connaître (2). Cette néoformation d'adrénaline *post-mortem* se réaliserait essentiellement dans le cortex. Elle s'exagérerait par l'addition à la bouillie surrénale d'autolysat pancréatique (mais non de tryptophane pur), d'extraits d'organes (notamment de muscles) putréfiés. A ces recherches, G. Bayer (3) objecte que la réaction de l'adrénaline à l'iode est renforcée par l'alanine et la phénylalanine. Si le principe actif semble s'accroître dans les surrénales broyées, c'est parce que la putréfaction ou l'autolyse libèrent de tels acides aminés.

De son côté, Halle (4) a soutenu que la tyrosine, la phénylalanine se transforment en adrénaline sous l'influence d'un ferment. D'une émulsion de surrénale de bœuf ou de porc, il fait deux parts : à l'une il ajoute de la tyrosine ; l'autre sert de témoin. Ces deux extraits, additionnés de quelques gouttes de toluol, sont laissés six jours à l'étuve. Le premier contient finalement plus d'adrénaline que le second (14 à 33 o/o). Cependant, Ewins et Laidlaw (5) ont repris les recherches de Halle en dosant l'adrénaline, non plus chimiquement (précipitation par l'ammoniaque), mais physiologiquement (examen du pouvoir hypertenseur). Ils concluent qu'il n'existe aucune preuve que cette substance dérive d'une transformation fermentative de la tyrosine.

Même constatation négative de P. Gley (6) qui récemment écrivait : « L'adrénaline ne paraît provenir, dans les surrénales, ni de la tyrosine, ni de la phénylalanine, ni de la dioxyphénylalanine, ni de la tyramine ».

(1) Abelous, Soulié et Toujean, *C. R. Soc. Biol.*, 1905 et 1906, *passim*. Toujean, *Th. Fac. Méd. Toulouse*, 1905.

(2) De même, Mouriquand et Leulier, utilisant la méthode de dosage de Bailly, ont noté récemment que les surrénales s'enrichiraient en adrénaline par un séjour de 24 heures dans le vide (*C. R. Ac. Sc.*, 1926, t. 183, p. 1353).

(3) G. Bayer, Methoden zur Verchäfung von Adrenalin-und Brenzkatechinreaktionen, *Bioch. Zeitschr.*, 1909, t. 20, p. 178.

(4) Halle W., Uber die Bildung des Adrenalins im Organismus, *Hofmeister's Beiträge zur chem. Physiol.*, 1906, t. 8.

(5) Ewins A. et Laidlaw P., The allaged formation of adrenalin from thyrosin, *Journ. of Physiol.*, 1910, t. 40, p. 275.

(6) P. Gley. Contribution à l'étude des fonctions des surrénales, *Thèse Fac. Méd. Paris*, 1925.

LA DÉCHARGE D'ADRÉNALINE DANS LE SANG

« Accolées aux veines ou développées dans leur épaisseur, les capsules baignent dans le sang et semblent, pour cette raison, représenter le type par excellence de la glande vasculaire sanguine » (Pettit).

La voie veineuse. — L'expérimentation démontre ce que l'anatomie déjà laissait soupçonner. Vulpian, dès 1856, avait constaté que la substance médullaire et la gouttelette de liquide sanguinolent qui sort de l'orifice veineux de la glande donnent la même réaction caractéristique avec le perchlorure de fer. Ce fait apportait la première preuve en faveur de l'hypothèse « qui regarde les capsules surrénales comme des glandes dites sanguines ». Ultérieurement, divers histologistes [Gottschau (1882), Pfaundler (1892), Carlier (1893), Manasse (1894), Biedl (1897), etc...] signalèrent, dans ce sang veineux, la présence de granulations réfringentes qui représentent bien le produit de sécrétion, car Mulon (1907) les a effectivement identifiées par leurs réactions microchimiques avec l'adrénaline (1).

Mais ces données cèdent en intérêt aux constatations physiologiques. A Cybulski (2) (1895) revient le mérite d'avoir démontré que le sang efférent surrénal, réinjecté dans une veine après défibrination, détermine, chez le sujet qui le reçoit, de l'hypertension et du ralentissement du pouls. Il s'agit bien d'une action spécifique que n'exerce le sang veineux d'aucune autre glande (pancréas, thyroïde, testicule...). Par cette découverte, Cybulski a établi vraiment que la substance active des extraits n'est pas un produit artificiel formé pendant l'extraction, mais qu'elle représente le résultat d'une élaboration normale. Déversée dans le sang, elle appartient au groupe des sécrétions internes (3).

En dépit de quelques opposants, le fait annoncé par Cybulski fut bientôt confirmé par de nombreux auteurs. Langlois (4) eut le soin d'opérer chez le chien « peptoné », afin d'obtenir du sang veineux surrénal incoagulable. L'ayant centrifugé, il put injecter plasma et globules, séparément, au sujet réactif et prouver ainsi que la substance hyperten-

(1) Bibliographie *in* Sw. Vincent, Innere Sekretion, *Ergeb. d. Physiol.*, 1910, t. 9, p. 579.

(2) Cybulski, Sur les fonctions des capsules surrénales, *Gaz. lekarska*, 23 mars 1895.

(3) R. H. Kahn (Studien an Paraganglien, *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1912, t. 147, pp. 445-472) devait démontrer ultérieurement, chez le chien, le pouvoir vaso-constricteur du sang veineux provenant du paraganglion abdominal. Ainsi fut établie entre cet organe et la médullo-surrénale l'équivalence fonctionnelle que laissaient déjà présumer des constatations d'ordre purement embryologique et histologique.

(4) Langlois, *Th. doctorat ès sciences*, Paris, 1897, *in Trav. Laboratoire Richet*, t. 4, p. 116 (tracé).

sive siège essentiellement dans la partie liquide du sang, point que Stewart et Rogoff (1) ont depuis confirmé.

La quantité d'adrénaline émise par les surrénales a été mesurée par divers auteurs (O'Connor, Borberg, P. Trendelenburg, Hoskins et Mc Clure, Stewart, Gley et Quinquaud (2)...), au moyen des procédés dont nous avons donné le principe. On admet qu'elle est comprise entre 0,15 et 1,5 millième de milligramme (le plus souvent 0,2 à 0,25) par minute et par kilogramme de poids vif.

On accepte tacitement que la sécrétion d'adrénaline s'effectue dans les deux surrénales selon le même rythme, avec la même intensité. Cette supposition se fonde sur le fait bien établi que les deux glandes, dans les conditions normales, sont toujours également riches ou pauvres en principe actif.

Peut-être une très minime partie de la sécrétion gagne-t-elle la circulation générale par les quelques anastomoses veineuses qu'on a décrites entre la surrénale et la capsule du rein.

La voie lymphatique. — Frappé de la richesse des surrénales en lymphatiques, de Waele (3) s'est demandé si ces vaisseaux ne joueraient pas un rôle dans la résorption normale de l'adrénaline. L'expérience ne s'est pas montrée favorable à cette hypothèse. L'injection intraveineuse rapide au lapin (ou au chien) de la lymphe que ce même sujet a fournie en 20 ou 30 minutes ne détermine qu'une ascension de pression fugace et négligeable.

Hypothèse d'un transport par voie nerveuse. — Lichtwitz (4) a imaginé que l'hormone pouvait diffuser dans l'organisme le long des nerfs. Il a tenté de justifier son opinion par l'expérience suivante, faite sur la grenouille : il injecte une solution d'adrénaline dans une cuisse qui ne tient plus au reste de l'animal que par le nerf sciatique ; au bout de quelques minutes, il constate de la dilatation pupillaire et une augmentation de sécrétion des glandes cutanées. Mais ni Meltzer (5), ni Lépine (6), n'ont

(1) Stewart et Rogoff, The proportion in which adrenalin distributes itself between corpuscles and serum in relation to the technique of testing for epinephrin in blood, *Journ. of Pharm. a. exp. Therap.*, 1917, t. 9, p. 393.

(2) Consulter pour la bibliographie P. Trendelenburg, *loc. cit*, p. 525.

(3) De Waele, Les voies lymphatiques interviennent-elles dans la mise en circulation de l'adrénaline ? *Bull. Ac. royale de Belgique*, sept. 1923.

(4) Lichtwitz, Uber Wanderung des Adrenalins in Nerven, *Arch f. exp. Path. u. Pharm.*, 1908, t. 58, p. 221 et 1911, t. 65, p. 214.

(5) Meltzer, Wandert Adrenalin in den Nerven ? *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1908, t. 59, p. 458.

(6) Lépine, L'adrénaline agit-elle directement sur les fibres sympathiques ? *C. R. Soc. Biol.*, 5 déc. 1908, t. 65, p. 565.

(7) Silvio Rebello et Bernardes Pereira, L'adrénaline est-elle conduite le long des nerfs ? *C. R. Soc. Biol.*, 1921, t. 85, p. 1163.

pu retrouver ces résultats. Par contre, Silvio Rebello et Bernardes Pereira (7) les ont bien observés (après un temps perdu prolongé de 37 minutes en moyenne). Toutefois, les ayant encore obtenus après injection de solutions fort diverses (atropine, ésérine, liquide de Ringer), ils se refusent à y voir la preuve que les nerfs conduisent spécifiquement l'adrénaline.

LE SYSTÈME NERVEUX ADRÉNALINO-SÉCRÉTEUR

L'activité de la médullo-surrénale est soumise, comme celle d'une simple glande exocrine, au contrôle du système nerveux.

a) **Les nerfs centrifuges.** — *Le grand et le petit splanchnique.* — L'expérience a d'abord mis en lumière le rôle adrénalino-sécrétoire du grand splanchnique. Biedl (1), mais surtout Dreyer (2), Tscheboksaroff (3), O'Connor (4)..., ont constaté que, pendant l'excitation centrifuge du nerf, le sang veineux surrénal acquiert des propriétés hypertensives plus marquées, donc contient davantage d'adrénaline. Le fait s'observe même chez l'animal atropiné.

Tscheboksaroff, puis O'Connor, ont établi, comme contre-épreuve, que la section du nerf donne des résultats exactement inverses.

Il restait à prouver que l'adrénaline, sécrétée en plus grande abondance quand le splanchnique est excité, parvient bien dans la circulation générale à un taux suffisant pour jouer un rôle physiologique. Ce point, en raison des discussions qu'il a suscitées, mérite qu'on s'y arrête.

Les recherches d'Asher, d'Elliott sur des lapins et des chats dont l'abdomen était éviscéré à l'exclusion des surrénales, — celles de von Anrep, de Pearlmann et Sw. Vincent, de Houssay, sur des chiens à patte énervée, — celles de Joseph et Meltzer, d'Elliott et surtout de Stewart, Rogoff et Gibson sur des animaux à ganglion cervical supérieur arraché, semblaient bien résoudre le problème par l'affirmative. Dans ces divers cas, le splanchnique excité déterminait encore hypertension, vasoconstriction du membre et du viscère énervé, dilatation pupillaire... *et ne pouvait agir sur des vaisseaux et organes soustraits à son influence directe que par l'intermédiaire d'une modification humorale*, plus précisément d'une hyperadrénalinémie. En effet, les surrénales étant exclues de la circulation ou extirpées, l'excitation renouvelée du splanchnique

(1) Biedl A., Beiträge zur Physiologie der Nebenniere. Die Innervation der Nebenniere, *Pflüger's Arch.*, 1897, t. 67, pp. 443-483.

(2) Dreyer G.-P., On secretory nerves to the suprarenal capsules, *Am. Journ. of Physiol.*, 1899, t. 2, pp. 203-219.

(3) Tscheboksaroff, Uber sekretorische Nerven der Nebennieren, *Pflüger's Arch.*, 1910, t. 137, p. 59.

(4) O'Connor, Uber die Abhängigkeit der Adrenalinsekretion vom Splanchnikus, *Arch. f. exp. Path u. Pharm.*, 1912, t. 68, p. 383.

n'engendrait plus d'hypertension chez l'animal aux viscères abdominaux extirpés, d'action vaso-constrictive et irido-dilatatrice chez les sujets à rein ou à œil énervés.

Dans le même sens plaidaient les études faites sur les différences de forme (Elliott, v. Anrep, Pearlmann et Sw. Vincent) et de hauteur (Houssay, Houssay et Marconi) qu'affecte la courbe de pression artérielle lorsqu'on excite le nerf splanchnique chez un même animal, *avant* et *après* décapsulation. Si les surrénales sont intactes, la courbe de pression s'élève en deux bonds, présente deux sommets séparés par une dépression. Par contre, après surrénalectomie, l'hypertension est moindre et ne présente plus cette évolution caractéristique en deux phases.

Ces derniers résultats, toutefois, n'ont pas emporté la conviction, car ils se montrent inconstants. E. Gley et Alf. Quinquaud ont soutenu, à diverses reprises, que « les excitations directes des splanchniques ont le même effet après qu'avant la suppression des surrénales ». Quant aux phénomènes de vaso-constriction de la patte ou du rein énervé, ils s'expliqueraient, d'après Stewart et Rogoff, par un changement dans la répartition circulatoire — et non par une sécrétion intensifiée — de l'hormone surrénale. Pour les physiologistes américains, l'élévation de la pression artérielle augmente le débit sanguin dans les organes et partant accroît l'apport en eux de l'adrénaline, sans que la quantité de la substance dans le sang ait varié.

Entre temps, certaines expériences de Gley et Quinquaud avaient paru démontrer que l'adrénaline, déversée dans la veine cave pendant l'excitation du splanchnique, ne parvient point, *à dose efficace*, dans le sang artériel (1).

La question restait donc en suspens, quand Tournade et Chabrol en ont, à leur tour, abordé l'examen à l'aide de leur méthode d'anastomose veineuse surrénalo-jugulaire entre deux chiens, méthode dont les résultats, constants et sans ambiguïté, échappent à l'objection de la « redistribution sanguine » formulée par Stewart et Rogoff à propos des recherches antérieures.

(1) Gley et Quinquaud, La fonction des surrénales. Du rôle physiologique supposé de l'adrénaline, *Journ. phys. et path. gén.*, 1917-1918, t. 17, pp. 807-834. — Gley, *Quatre leçons sur les sécrétions internes*, 1921, 2e édition, pp. 62-63. Pour la critique de ces expériences et leur réfutation expérimentale, consulter : A. Tournade, Existe-t-il une adrénalinémie physiologique ? *Journ. de méd. et de chir. de l'Afrique du Nord*, février 1922, pp. 57-66, et A. Tournade et M. Chabrol, Le procès de l'adrénalinémie physiologique ; le pour et le contre. *C. R. Soc. Biol.*, 8 avril 1922, t. 86, p. 778.

Il n'y a plus lieu d'insister sur ce débat, E. Gley et Alf. Quinquaud admettant, à leur tour, l'existence de l'hyperadrénalinémie par excitation du splanchnique. Cf. E. Gley et Alf. Quinquaud, Expérience susceptible de démontrer l'action physiologique du sang surrénal, *C. R. Soc. Biol.*, 1923, t. 88, pp. 1121-1123. — E. Gley et Alf. Quinquaud, La fonction des surrénales, VIII. La part de l'adrénaline dans la réaction vaso-motrice consécutive à l'excitation du nerf splanchnique. *Arch. int. Physiol.*, 31 mars 1926, t. 26, pp. 54-58.

L'expérience étant préparée suivant le mode plus haut indiqué, on faradise, chez le donneur, le splanchnique attenant à la surrénale dont le transfusé reçoit le sang efférent ; il s'ensuit des manifestations réactionnelles *de la part des deux animaux.*

Chez B, le donneur, on note une hypertension immédiate, le plus souvent en deux bonds, de l'hyperglycémie, de l'inhibition intestinale, de la

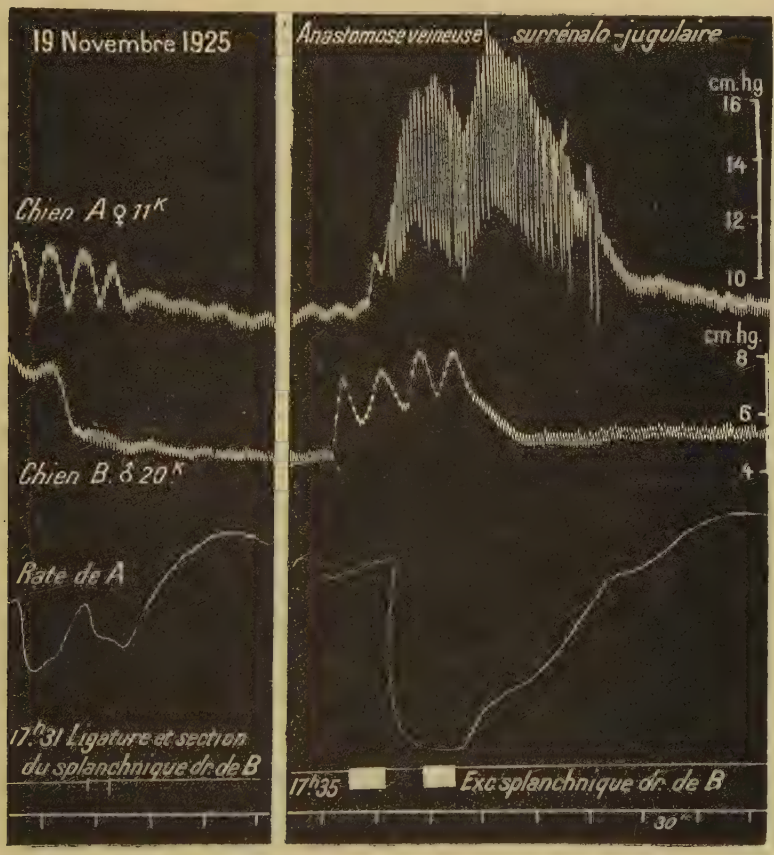


Fig. 6. — *Anastomose veineuse surrénalo-jugulaire.*

A 17 h. 31, la section chez le donneur B du splanchnique droit (c'est-à-dire du nerf qui se rend à la glande dont le sang est transfusé) fait tomber la pression des deux chiens. — A 17 h. 35, l'excitation centrifuge de ce même nerf relève la pression des deux animaux (de B par vaso-constriction nerveuse pure, de A par adrénalino-sécrétion). Noter les variations de volume de la rate du transfusé.

vaso-constriction du rein, un resserrement de la rate. De tels faits, constatés alors que toute sécrétion interne surrénale, sinon chromaffine, est exclue, démontrent une fois de plus l'autonomie du splanchnique.

Par contre, chez le transfusé A, les multiples activités fonctionnelles

qu'on observe ne peuvent être, évidemment, rapportées qu'aux propriétés acquises par le sang veineux surrénal pendant la suractivité provoquée de la glande. Ces phénomènes sont d'ailleurs ceux que détermine toute injection intraveineuse d'adrénaline à dose faible, à savoir : 1° Une hypertension généralement très nette (de 20 à 100 mm. Hg) accompagnée de ralentissement du cœur. Cette hypertension apparaît avec un retard de

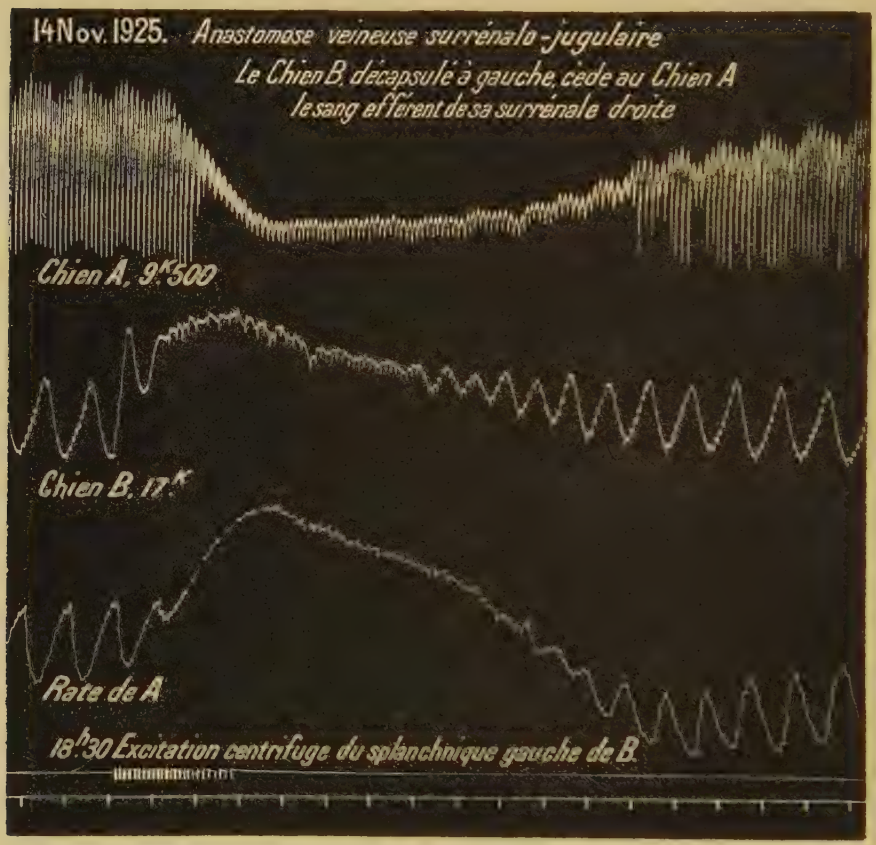

14 Nov. 1925. Anastomose veineuse surrénalo-jugulaire
Le Chien B, décapsulé à gauche, cède au Chien A
le sang efférent de sa surrénale droite
Chien A. 9ᵏ500
Chien B. 17ᵏ
Rate de A
18ʰ30 Excitation centrifuge du splanchnique gauche de B.

Fig. 7. — *Anastomose veineuse surrénalo-jugulaire.*

Le donneur B, décapsulé à gauche, cède le sang efférent de sa capsule droite au transfusé A. A l'excitation centrifuge de son splanchnique *gauche* le chien B réagit par une élévation de la pression artérielle. Cependant, loin de s'intensifier, la sécrétion adrénalinique de la surrénale *droite* du même sujet se réduit, ainsi que le prouvent : l'hypotension artérielle, l'augmentation de fréquence et la réduction d'amplitude des oscillations cardiaques, enfin la dilatation de la rate de A.

dix à trente secondes et survit un certain temps (trois à quatre minutes) à l'excitation ; elle est parfois précédée d'une brève et légère dépression ; 2° Une augmentation du taux sucré sanguin, plus ou moins forte (de

0 gr. 10 à 1 gr. 10 0/00) suivant l'état des animaux et les conditions de l'expérience ; 3° L'inhibition du tonus et des mouvements de l'intestin ; 4° La vaso-constriction du rein ; 5° La contraction de la rate ; 6° Le resserrement vasculaire de la patte énervée ; 7° La dilatation pupillaire du côté où l'on a eu la précaution, quelques jours auparavant, d'arracher le ganglion cervical supérieur (ou de couper le vago-sympathique) afin de sensibiliser l'œil à l'action mydriatique de l'adrénaline ; 8° L'accélération du cœur énervé (par section bilatérale des vagues et extirpation des ganglions étoilés (1).

On obtient les mêmes effets, au degré près, quand l'excitation porte, chez le donneur, non plus sur le grand, mais sur *le petit splanchnique*. Les deux nerfs assurent donc des fonctions équivalentes et s'acquittent en commun de l'innervation des mêmes viscères, des surrénales en particulier : ils sont aptes à se suppléer (2).

La distribution des nerfs splanchniques aux surrénales est exclusivement unilatérale (3). Quand on excite le nerf opposé à la glande dont le sang est transfusé, la sécrétion adrénalinique, loin de s'intensifier, *se réduit* (fig. 7). Ce fait trouvera plus loin son explication.

Il va sans dire que tous les phénomènes décrits chez le chien réactif font défaut si l'anastomose veineuse est obstruée d'une manière ou d'une autre (pincement, coudure, thrombose). Ils manquent encore lorsque la glande, dont le sang efférent est transfusé, a été antérieurement évidée de sa moelle suivant la technique de Houssay. C'est donc bien du tissu chromaffine, comme il fallait s'y attendre, à l'exclusion du tissu cortical et *a fortiori* de tout autre tissu de l'organisme, que le sang veineux capsulaire tire les propriétés spécifiques qu'il accuse au moment de l'excitation des nerfs splanchniques (4). Il est indifférent que l'anastomose qui solidarise les deux animaux relie la veine surrénale de l'un à la veine jugulaire, ou fémorale, ou rénale de l'autre ; que les sujets pèsent, ou non, le même poids (5) ; que les excitations adressées au nerf soient prolongées ou brèves, fortes ou faibles (6).

(1) A. Tournade et M. Chabrol, *C. R. Soc. Biol.*, 15 octobre 1921, 11 février 1922, 23 février, 29 mars, 17 mai 1924.

(2) A. Tournade, M. Chabrol et S. Taditch, Le petit splanchnique nerf adrénalino-sécréteur. *C. R. Soc. Biol.*, 16 févr. 1924, t. 90, p. 414.

(3) A. Tournade, M. Chabrol, P.-E. Wagner, Existe-t-il dans le tronc des splanchniques des fibres adrénalino-sécrétoires croisées ? *C. R. Soc. Biol.* (Marseille), 24 nov. 1925, t. 93, p. 1442.

(4) A. Tournade, L'hyperadrénalinémie par excitation du nerf splanchnique. *Rev. franç. d'Endocrinologie*, 1924, t. 2, p. 162, tracés 3 et 4.

(5) A. Tournade et M. Chabrol, A propos de l'expérience d'anastomose veineuse surrénalo-jugulaire. Réponse à une objection de M. Hallion. *C. R. Soc. Biol.*, 27 mai 1922, t. 87, p. 1137.

(6) A. Tournade et M. Chabrol, Au sujet de l'activité sécrétoire surrénale et de l'adrénalinémie que provoquent les excitations extra-physiologiques et qu'entretient le tonus physiologique du nerf splanchnique. Réponse à M. Gley. *C. R. Soc. Biol.*, 13 oct. 1923, t. 89, p. 724.

Des diverses fibres contenues dans le splanchnique, les adrénalino-sécrétoires paraissent les plus sensibles en même temps que les plus résistantes : car il est possible d'obtenir des réactions d'hyperadrénalinémie évidentes, chez le transfusé, au cours d'excitations qui demeurent sans effet vaso-moteur ou intestino-inhibiteur chez le donneur même (1). L'ergotoxine, l'yohimbine permettent de réaliser de telles dissociations (Houssay et Molinelli) (2). Après emploi de ces poisons l'excitation du nerf n'engendre plus d'effet vaso-constricteur, mais provoque encore une adrénalino-sécrétion appréciable, bien que réduite.

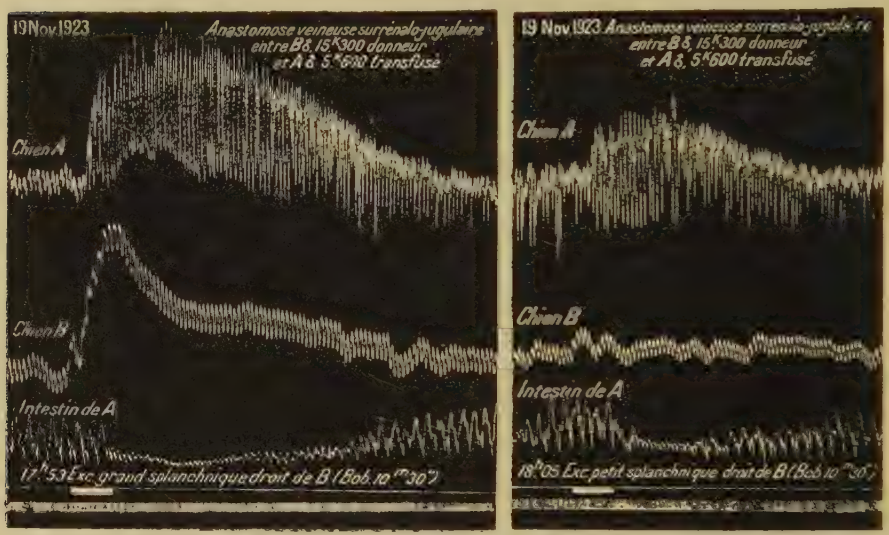

19 Nov. 1923
Anastomose veineuse surrénalo-jugulaire entre B ♂, 15k300 donneur et A ♂, 5k600 transfusé
Chien A
Chien B
Intestin de A
17h53 Exc. grand splanchnique droit de B (Bob. 10cm 30)
19 Nov. 1923 Anastomose veineuse surrénalo-jugulaire entre B ♂, 15k300 donneur et A ♂, 5k600 transfusé
Chien A
Chien B
Intestin de A
18h05 Exc. petit splanchnique droit de B (Bob. 10cm 30)

Fig. 8. — *Anastomose veineuse surrénalo-jugulaire.*

Effets d'hyperadrénalinémie (hypertension, cardio-modération, intestino-inhibition) chez le transfusé A, par l'excitation du *grand* et du *petit* splanchnique du donneur B. L'excitation du petit splanchnique a provoqué ici l'hypersécrétion adrénalinique (effet hypertenseur chez A), sans mettre en jeu la vaso-constriction nerveuse (effet hypertenseur nul chez B).

Pour des excitations d'intensité moyenne (courant faradique juste sensible à la langue) et prolongées une minute, la quantité d'adrénaline sécrétée par la surrénale d'un chien de 12 à 15 kilogrammes peut être évaluée à 1/20 de milligramme (3).

(1) A. Tournade et M. Chabrol, Sur les effets adrénalino-sécréteurs que certaines excitations du nerf splanchnique déclenchent à l'exclusion de tout phénomène vaso-moteur. *C. R. Soc. Biol.*, 16 février 1925, t. 90, p. 412.

(2) Houssay et Molinelli, Action de la yohimbine sur l'excitation du nerf splanchnique. *C. R. Soc. Biol.*, 1926, t. 95, p. 808.

(3) A. Tournade et M. Chabrol, Détermination de la quantité d'adrénaline sécrétée par la capsule surrénale pendant l'excitation du splanchnique : calcul du taux de l'hyperadrénalinémie ainsi créée, *C. R. Soc. Biol.*, 13 janv. 1923, t. 88, p. 6.

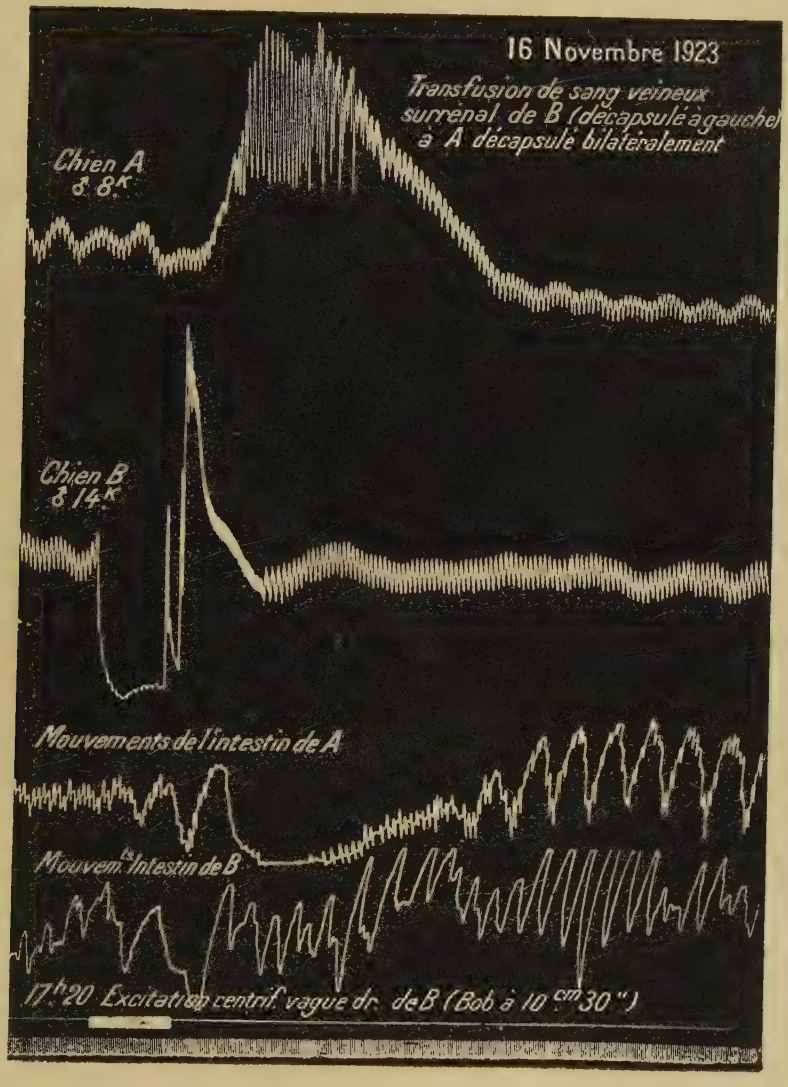

16 Novembre 1923
Transfusion de sang veineux surrénal. de B (décapsulé à gauche) à A décapsulé bilatéralement
Chien A ♂ 8ᵏ
Chien B ♂ 14ᵏ
Mouvements de l'intestin de A
Mouvem. Intestin de B
17ʰ20 Excitation centrif. vague dr. de B (Bob à 10 cm 30")

Fig. 9. — *Anastomose veineuse surrénalo-jugulaire.*

Le chien B, décapsulé à gauche, cède le sang efférent de sa surrénale droite au chien A, décapsulé bilatéralement. Excitation centrifuge du vague droit de B, *au cou*, suivie de ses effets cardio-vasculaires habituels. Peu après la reprise des battements cardiaques se produit une décharge sécrétoire d'adrénaline qui se traduit, chez A, par une hypertension en dôme avec actions-puls et par de l'inhibition intestinale *(Thèse Taditch)*.

L'expérience donne les mêmes résultats, qu'elle soit faite sur des chiens ou des chats (1).

De tous ces faits une seule interprétation paraît légitime : l'adrénaline, qu'élabore chez le donneur la médullo-surrénale en état de suractivité sécrétoire, se déverse par l'anastomose veineuse surrénalo-jugulaire (ou surrénalo-rénale) dans la veine cave du transfusé. Malgré le mélange qu'elle subit dans le cœur droit avec les sangs veineux de toutes provenances, cette adrénaline conserve son efficacité et gagne indemne la circulation artérielle, puisque nous voyons alors entrer en jeu tous les appareils sur lesquels nous la savons capable d'agir électivement. Donc, par des témoignages multiples, constants et concordants, l'hyperadrénalinémie qu'engendre l'excitation des splanchniques s'affirme indéniable. Le rôle adrénalino-sécréteur de ces nerfs en devient évident.

Edg. Zunz et P. Govaerts (2), à leur tour et par l'emploi d'une autre méthode qu'il faut lire dans le texte, ont abouti aux mêmes conclusions.

Le grand et le petit splanchniques sont-ils les seuls nerfs adrénalino-sécréteurs? Le vague ne concourt-il pas également à l'innervation surrénale?

Tscheboksaroff (3), qui, le premier, s'est posé la question, y a répondu négativement : il n'a pu reconnaître un pouvoir hypertenseur plus accusé au sang veineux capsulaire qu'il recueillait pendant l'excitation centrifuge du nerf dans le thorax.

Cependant, quand on faradise le vague *au cou* on provoque une forte décharge d'adrénaline (fig. 9). H. Roger (4) en avait eu l'intuition en constatant que, chez le lapin, l'arrêt du cœur par excitation du vague se prolonge bien plus longtemps lorsque l'animal est décapsulé. Cette sécrétion de l'hormone est un des facteurs essentiels de l'hypertension post-dépressive qui se manifeste au moment où le cœur, tout d'abord arrêté, se remet à battre (Tournade, Chabrol et Taditch) (5). Mais ce résultat n'implique nullement l'existence dans le nerf de fibres adrénalino-sécrétoires directes, car il s'obtient encore après vagotomie bilatérale dans le thorax et fait défaut, par contre, si l'excitation centrifuge atteint le nerf, non plus au niveau du cou, mais au-dessus du diaphragme. Nous reviendrons plus loin sur l'interprétation de ces faits (p. 538).

(1) A. Tournade et M. Chabrol, Démonstration de l'hyperadrénalinémie par excitation centrifuge du nerf splanchnique chez le chat. *C. R. Soc. Biol.*, 21 juin 1924, t. 91, p. 176.

(2) Edg. Zunz et P. Govaerts, Démonstration directe des propriétés hypertensives du sang artériel prélevé pendant l'excitation du splanchnique. *Arch. int. Physiol.*, 15 déc. 1923, t. 22, pp. 87-118.

(3) Tscheboksaroff, *loc. cit.*

(4) H. Roger. Le rôle des surrénales dans l'action du pneumogastrique sur le cœur. *Journ. de Physiol. et de Path. gén.*, 1917, t. 17, pp. 187-195.

(5) A. Tournade, M. Chabrol et S. Taditch. Intervention d'actions vaso-constrictives indépendantes du système nerveux et imputables à l'adrénaline dans la genèse de l'hypertension post-dépressive qui suit l'excitation centrifuge du vague. *C. R. Soc. Biol.*, 1923, t. 89, p. 879.

b) ***Les centres adrénalino-sécréteurs.*** — Centre bulbaire. — L'existence d'un centre adrénaliño-sécréteur dans le bulbe est apparue comme une hypothèse plausible, à vérifier expérimentalement, le jour où — se fondant sur les analogies qu'on note entre les glycosuries obtenues, l'une par piqûre du plancher du IVe ventricule, l'autre par injection d'extrait capsulaire ou d'adrénaline, — F. Blum pressentit que l'excitation bulbaire, dans la célèbre expérience de Cl. Bernard, devait agir sur le foie par l'intermédiaire des surrénales (1).

Si la piqûre diabétique n'intervient pas exclusivement par ce mécanisme (puisqu'elle exerce encore ses effets sur le sujet décapsulé), elle le met à coup sûr en œuvre. En effet, le tissu médullo-surrénal perd tout ou partie de ses granulations chromaffines (Elliott et Tuckett, Kahn, Borberg, Jarisch) ; ses extraits montrent une réduction de leur pouvoir hypertenseur (Kahn, Quinquaud), tandis que le sang efférent de la glande présente inversement un accroissement de ce pouvoir. Il est vrai qu'on cherche en vain une augmentation du taux adréna-

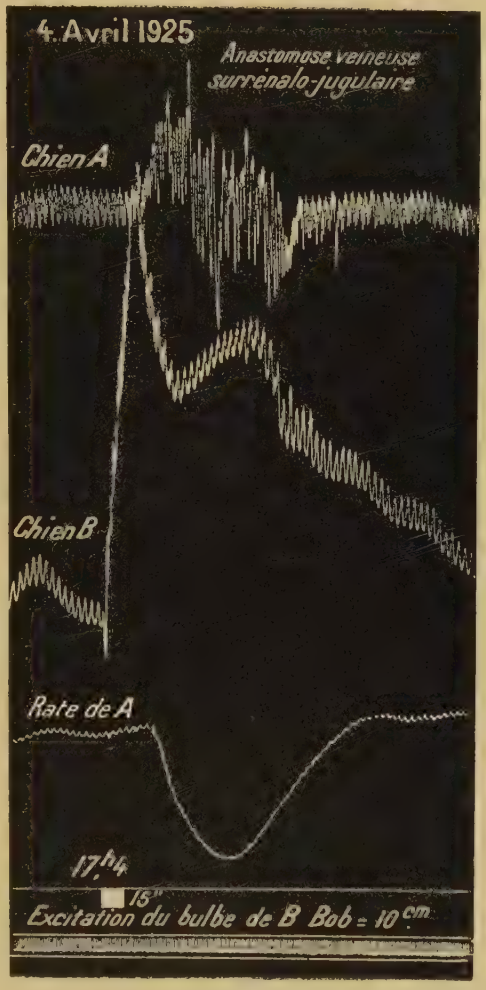


Fig. 10. — *Anastomose veineuse surrénalo-jugulaire.*

Excitation faradique du plancher du IVe ventricule du donneur B. Hypertension immédiate et prolongée chez ce même chien. Hypertension plus tardive, ralentissement cardiaque marqué, contraction de la rate chez le transfusé A, — tous indices de la décharge sécrétoire d'adrénaline que provoque l'excitation bulbaire *(Thèse Wagner).*

(1) On trouvera l'historique et la bibliographie de cette question dans les thèses suivantes : A. Quinquaud, Relation entre la piqûre diabétique et la sécrétion d'adrénaline (*Thèse Paris,* 1915). — P. Combemale, La sécrétion surrénale dans ses rapports avec la piqûre diabétique et l'excitabilité du sympathique (*Thèse Lille,* 1919). — P.-E. Wagner, Le système nerveux de l'adrénalino-sécrétion (*Th. vétérinaire Paris,* 1925-1926).

linique dans le sang de la circulation générale (Kahn, von Bruecke, Negrin y Lopez) et, par suite, on doute, ici encore, que la substance déversée plus abondamment par les surrénales, quand on excite le bulbe, puisse prendre la moindre part à l'hyperglycémie et à l'hypertension qu'on observe alors. Le cœur énervé, cependant, s'accélère (1), ce qui témoigne bien en faveur d'une hyperadrénalinémie ; car cette tachycardie manque après exclusion des surrénales (Carrasco-Formiguera) (2). On peut objecter que la démonstration méconnaît l'intervention possible d'une « redistribution sanguine » (Stewart et Rogoff).

La méthode de l'anastomose veineuse surrénalo-jugulaire ne permet plus l'hésitation. La piqûre du bulbe du donneur provoque non seulement l'augmentation de la pression, mais encore l'hyperglycémie chez les deux animaux (Houssay et Molinelli (3), Tournade, Chabrol et Wagner).

L'hyperadrénalinémie par piqûre ou faradisation bulbaire, mise ainsi hors de doute, implique l'existence d'un centre adrénalino-sécréteur au lieu même où porte l'agression efficace.

Centre hypothalamique. — Houssay et Molinelli (4) ont décrit en outre un centre hypothalamique. Au cours d'expériences d'anastomose veineuse surrénalo-jugulaire ils utilisent, comme donneur, un chien qui a subi une section frontale du cerveau à 1 ou 4 millimètres en arrière du chiasma optique. L'excitation de la partie inférieure de la coupe, en pleine région infundibulo-tubérienne, détermine une augmentation de pression non seulement chez ce donneur, mais aussi chez le transfusé. Par contre, l'excitation de la partie supérieure de la coupe reste sans effet.

Centre médullaire. — L'existence d'un centre médullaire au-dessus de la III[e] paire thoracique, admise par Stewart et Rogoff (5), bien qu'elle ne soulève aucune objection de principe, ne paraît pas encore rigoureusement démontrée.

c) ***Les voies intermédiaires, du bulbe aux splanchniques.*** — Les expériences précédentes n'ayant fait connaître que les origines et la terminaison du système nerveux adrénalino-sécréteur, tout le trajet intermédiaire, des centres aux splanchniques, restait à découvrir. A l'aide de

(1) Le fait a été constaté pour la première fois, semble-t-il, par Ludwig et Thiry en 1864. Ces physiologistes ne pouvaient évidemment en soupçonner alors la signification véritable.

(2) Carrasco-Formiguera. The production of adrenal descharge by pigûre, *Am. Jonrn., of. Physiol.*, 1922, t. 61, p. 254-271.

(3) Houssay et Molinelli, Sécrétion d'adrénaline produite par la piqûre ou l'excitation électrique du bulbe (*C. R. Soc. Biol.*, 17 juillet 1924, t. 91, p. 1045).

(4) Houssay et Molinelli, Centre adrénalino-sécréteur hypothalamique (*C. R. Soc. Biol.*, 8 oct. 1925, t. 93, p. 1454).

(5) Stewart et Rogoff, The relation of the spinal cord to the spontaneous liberation of epinephrin from the adrenals (*Journ. of exper. med.*, 1917, t. 26, p. 613).

leur méthode Tournade, Chabrol et Wagner (1) ont rempli cette lacune : les excitations qui atteignent, chez le donneur, le tronçon inférieur de la moelle cervicale ou thoracique sectionnée, ainsi que le bout périphérique des racines antérieures depuis D^{IV} jusqu'à la L^{I} déterminent des signes indéniables d'hyperadrénalinémie chez le transfusé.

En résumé, les fibres adrénalino-sécrétoires suivent, du moins chez le chien, le trajet suivant : des régions infundibulaire et bulbo-protubéran-

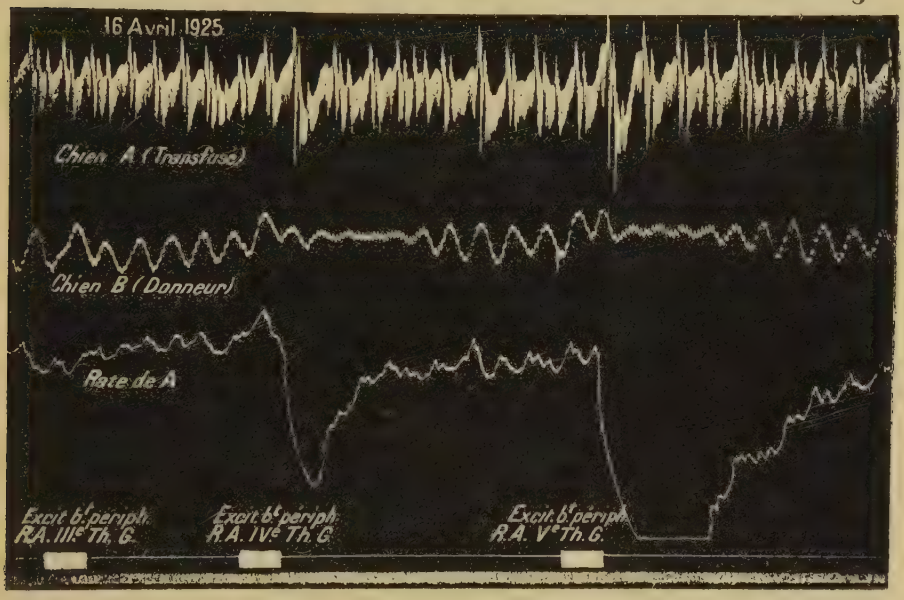

16 Avril 1925
Chien A (Transfusé)
Chien B (Donneur)
Rate de A
Excit. b.s périph. R.A. IIIe Th. G.
Excit. b.s périph. R.A. IVe Th. G.
Excit. b.s périph. R.A. Ve Th. G.

Fig. 11. — *Anastomose veineuse surrénalo-jugulaire.*

Découverte de la région supérieure de la moelle thoracique chez le donneur B. L'excitation centrifuge des racines antérieures de D^{IV} et D^{V} provoque une sécrétion nette d'adrénaline, objectivée chez le transfusé A par la contraction de la rate sans modification de la pression. L'excitation de D^{III} est sans effet *(Thèse Wagner).*

tielle, elles descendent dans la moelle, s'en échappent par les racines antérieures des dix dernières paires thoraciques et de la première paire lombaire, rallient la chaîne sympathique et le tronc des splanchniques (grand et petit) pour aboutir aux éléments chromaffines de la médullo-surrénale.

Nous devons envisager maintenant comment fonctionne ce système.

(1) A. Tournade, M. Chabrol et P.-E. Wagner, Le système nerveux adrénalino-sécréteur (*C. R. Soc. Biol.*, 20 juin 1925, t. 93, p. 160, et P.-E. Wagner, Le système nerveux de l'adrénalino-sécrétion, *Thèse Vétérinaire,* Paris, 1925-1926.

LE FONCTIONNEMENT EXPÉRIMENTALEMENT PROVOQUÉ DU SYSTÈME ADRÉNALINO-SÉCRÉTEUR

Effets des variations de la pression artérielle. — Parmi les divers procédés capables de modifier l'adrénalino-sécrétion, il faut réserver la

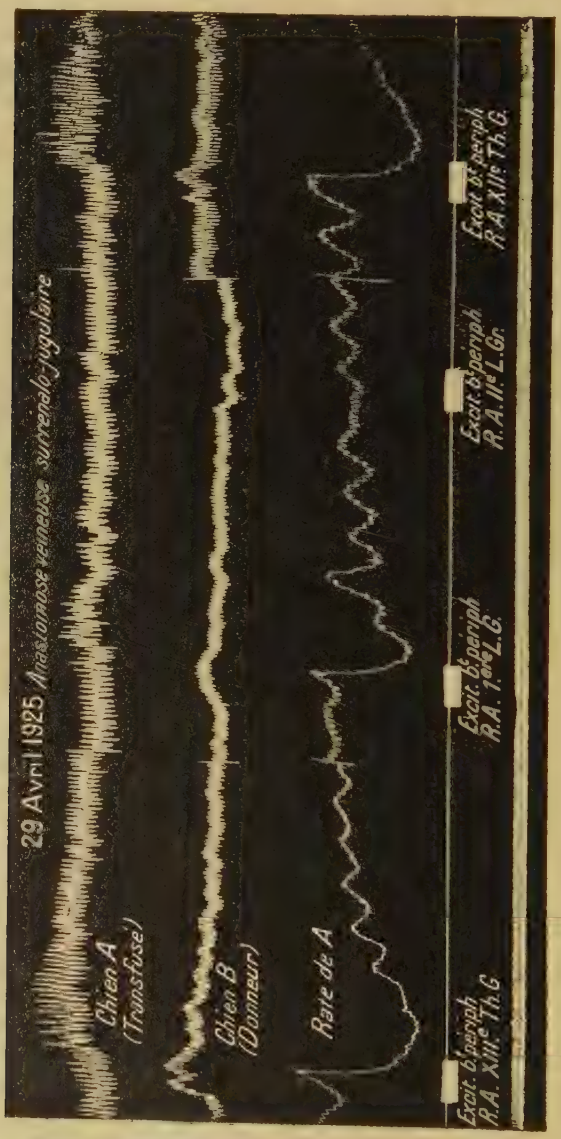

29 Avril 1925 Anastomose veineuse surrénalo-jugulaire
Chien A (Transfuse)
Chien B (Donneur)
Rate de A
Excit. b. périph R.A. XIIe Th. G.
Excit. b. périph R.A. 1er Le G.
Excit. b. périph R.A. IIe L.G.
Excit. b. périph R.A. XIIe Th. G.

Fig. 12. — *Anastomose veineuse surrénalo-jugulaire*

Découverte de la moelle thoraco-lombaire chez le donneur B. L'excitation centrifuge des racines antérieures de DXII, DXIII, LI provoque une sécrétion d'adrénaline, objectivée chez le transfusé A par une légère élévation de la pression et surtout par une contraction évidente de la rate. L'excitation de LII reste inefficace *(Thèse Wagner)*.

première place aux variations provoquées de la pression artérielle. Rien ne nous éclaire mieux sur la physiologie de l'adrénaline que ces expé-

riences où nous voyons l'hypotension intensifier l'apport dans le sang de l'hormone hypertensive, et l'hypertension jouer le rôle inverse.

Action stimulante de l'hypotension. — Tscheboksaroff, P. Trendelenburg, O'Connor, Stewart et Rogoff n'ont point réussi à obtenir d'augmentation appréciable de la sécrétion adrénalinique en réponse à une

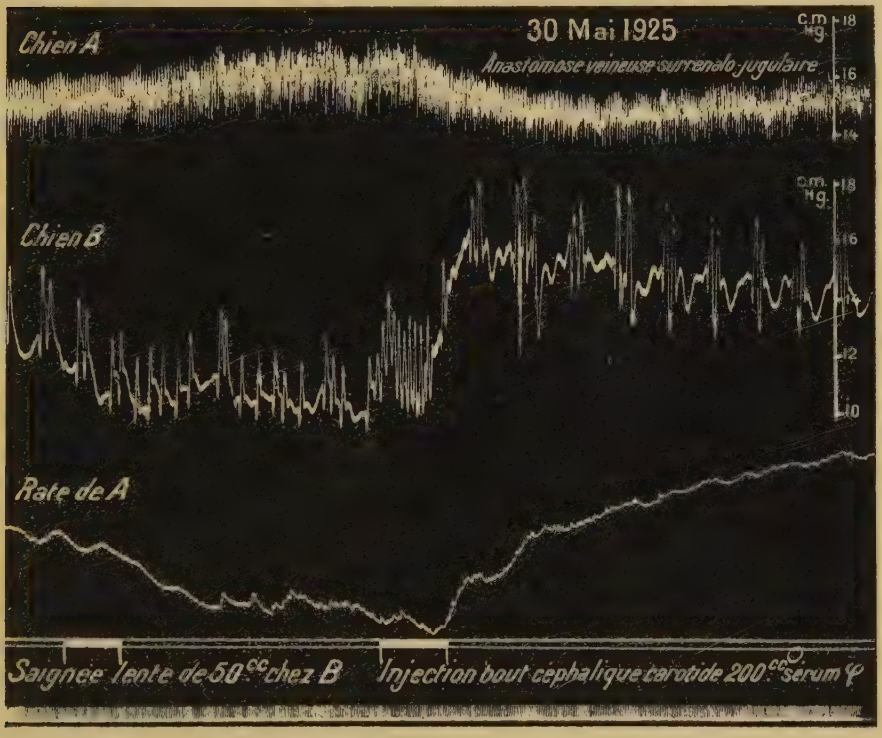


Fig. 13. — *Anastomose veineuse surrénalo-jugulaire.*

Le donneur B subit une saignée carotidienne (bout cérébral) de 50 centimètres cubes : sa pression tombe et cette hypotension stimule l'activité adrénalino-sécrétoire de la surrénale dont A reçoit le sang veineux : ce chien présente en effet de l'hypertension et de la constriction de la rate. Puis, le donneur reçoit dans le bout cérébral de sa carotide 200 centimètres cubes de sérum physiologique : il en résulte une hypertension qui modère la sécrétion surrénale d'adrénaline (abaissement de la pression artérielle et dilatation de la rate de A).

chute de pression artificiellement réalisée (1). Il faut incriminer l'insuffisance de leurs méthodes : car, lorsqu'on a réalisé une anastomose veineuse surrénalo-jugulaire entre deux chiens, il est facile de constater

(1) Les résultats négatifs de ces auteurs sont rapportés par P. Trendelenburg, *loc. cit.*, pp. 543-544 (bibliographie).

que des saignées de 100, 50, 20 centimètres cubes et même moins, faites au donneur par le bout cérébral d'une de ses carotides (ou par toute autre artère), provoque régulièrement une hypersécrétion d'adrénaline que dénoncent, chez le transfusé, l'élévation transitoire de la pression et surtout la constriction splénique (1).

Ce sont des faits de même ordre qu'on observe quand on excite, *au cou*, le bout périphérique du vague. Le nerf ne stimule pas directement la glande, nous en avons donné la preuve (p. 532). La sécrétion qu'on suscite apparaît comme la résultante de toute une série d'actions qui se commandent de proche en proche : ralentissement ou arrêt du cœur, *chute de pression*, excitation anémique des centres nerveux adrénalino-sécréteurs (aussi bien que des vaso-constricteurs), transmission aux surrénales de cette excitation par la voie du splanchnique (2).

Rappelons que cette décharge d'adrénaline provoquée par l'excitation centrifuge du vague au cou est un des facteurs essentiels de l'hypertension qui suit la chute de la pression à zéro. Elle entraîne aussi, comme l'ont montré Tournade et ses élèves, des effets viscéraux divers (vaso-constriction du rein, resserrement de la rate, inhibition de l'intestin grêle), effets qui se manifestent au moment où le cœur, reprenant ses battements, assure la diffusion de l'hormone. C'est à tort qu'on a longtemps attribué ces réactions organiques à une action directe du nerf.

L'anémie brusque de l'extrémité céphalique par la ligature des vertébrales et le pincement temporaire des carotides déclenche également l'adrénalino-sécrétion (3).

Des constatations identiques ont été faites ultérieurement par Houssay et Molinelli (4).

(1) A. Tournade et M. Chabrol, Effets des variations de la pression artérielle sur la sécrétion de l'adrénaline, *C. R. Soc. Biol.*, 17 oct. 1925, t. 93, p. 934.

(2) A. Tournade, M. Chabrol et S. Taditch, Sur le mécanisme de l'hypertension post-dépressive qui accompagne la reprise des battements cardiaques après excitation centrifuge du vague : rôle des phénomènes nerveux vaso-moteurs. — Intervention d'actions vaso-constrictives indépendantes du système nerveux et imputables à l'adrénaline dans la genèse de l'hypertension post-dépressive qui suit l'excitation centrifuge du vague. — Mécanisme de l'hyperadrénalinémie que provoque l'excitation centrifuge du vague, *C. R. Soc. Biol.*, 20 et 27 oct. 1923, t. 89, pp. 793, 879, 881. — A. Tournade et M. Chabrol, Sur l'effet adrénalino-sécréteur des excitations centrifuges du vague au cou. Examen d'une objection, *C. R. Soc. Biol.*, 21 nov. 1925, t. 93, p. 1923. — S. Taditch, Rôle du nerf vague dans l'innervation vaso-motrice du rein, *Thèse Alger*, 1924. — B. Gutowski, Rôle des surrénales dans l'hypertension artérielle après l'excitation du bout périphérique du vague, *C. R. Soc. Biol.*, 1925, t. 92, p. 1000.

(3) A. Tournade et M. Chabrol, L'anémie des centres nerveux encéphaliques, condition stimulante d'adrénalino-sécrétion, *C. R. Soc. Biol.*, 28 février 1925, t. 92, p. 590.

(4) Houssay et Molinelli, Décharge d'adrénaline par ligature des vaisseaux encéphaliques, arrêt cardiaque, ligature aortique, thrombose encéphalique, compression cérébrale, *C. R. Soc. Biol.*, 27 août 1925, t. 93, p. 1128.

Action modératrice de l'hypertension. — Inversement, l'injection intraveineuse (ou intracarotidienne vers le cerveau) de sang ou de sérum salé tiède (50 à 150 centimètres cubes) réduit chez le donneur la sécrétion d'adrénaline, ainsi qu'en témoignent l'hypotension artérielle et la dilatation splénique qu'on observe, après un temps perdu de 30 à 50 secondes, chez le transfusé.

Ces résultats expliquent ceux que Tournade, Chabrol et Wagner (1) ont obtenus en recherchant s'il existe des fibres adrénalino-sécrétoires croisées. Par la faradisation du splanchnique opposé à la surrénale qui déverse son sang veineux chez le chien réactif, ces auteurs ont observé une diminution de l'activité sécrétoire de la glande (fig. 7). Très vraisemblablement l'hypertension — qu'engendre d'emblée l'excitation centrifuge du nerf — joue ici encore un rôle inhibiteur.

Il n'est d'ailleurs pas nécessaire de recourir aux artifices précédents pour surprendre l'influence des changements de la pression sur la sécrétion adrénalinique. « *Lorsque le donneur B présente spontanément des ondulations de pression de troisième ordre assez accentuées, le transfusé A réplique à chacune d'elles — après un temps perdu, toujours le même — par des changements de volume de sa rate* (fig. 7). Le parallélisme des deux courbes (à un décalage près de 50 secondes) est frappant. Comme le chien B ne peut agir sur son congénère A que par la voie de l'anastomose veineuse surrénalo-jugulaire établie entre eux, la conclusion s'impose : les alternatives d'hypo- et d'hypertension du donneur ne provoquent les contractions et les dilatations de la rate du transfusé qu'en excitant et modérant tour à tour la sécrétion adrénalinique de la surrénale à circulation veineuse dérivée » (Tournade et Chabrol).

Solidarité des fonctions adrénalino-sécrétoires et vaso-motrices. — Il convient incidemment de souligner que les variations de la pression artérielle sont également les excitants spécifiques des réactions nerveuses vaso-motrices [Porter et Pratt (2), Tournade (3)]. Comme Tournade et Chabrol (4) l'ont montré, l'hypotension stimule à la fois la sécrétion adrénalinique et la vaso-constriction, l'hypertension inhibe l'une et l'autre (fig. 14). *Ainsi, mécanismes nerveux et adrénalinique jouent solidairement, au moment du besoin, du fait qu'ils obéissent à la même condition provocatrice : le trouble vasculaire à compenser.*

(1) A. Tournade, M. Chabrol et P.-E. Wagner, Existe-t-il dans le tronc des splanchniques des fibres adrénalino-sécrétoires croisées. *C. R. Soc. Biol.*, 24 nov. 1925, t. 93, p. 1442.

(2) Porter et Pratt, The reactions of peripheral vaso-motor areas, *Am. Journ. of Physiol.*, 1908, t. 21, *Proc. Am. physiol. Soc.*, XVI.

(3) A. Tournade, Des réactions neuro-vasculaires dans la régulation de la pression artérielle, *Annales de Physiol. et de Physico-Chimie biol.*, 1925, t. 1, pp. 286-297.

(4) A. Tournade et M. Chabrol, Intervention synergique des réactions adrénalino-sécrétoires et neuro-vasculaires dans la correction des troubles de la pression artérielle, *C. R. Soc. Biol.*, 24 avril 1926, t. 94, p. 1080.

Effet des excitations sensitives (1). — L'existence d'une hypersécrétion surrénale réflexe a fait l'objet de discussions très vives. Stewart et Rogoff d'une part, Cannon et ses collaborateurs d'autre part, soutinrent

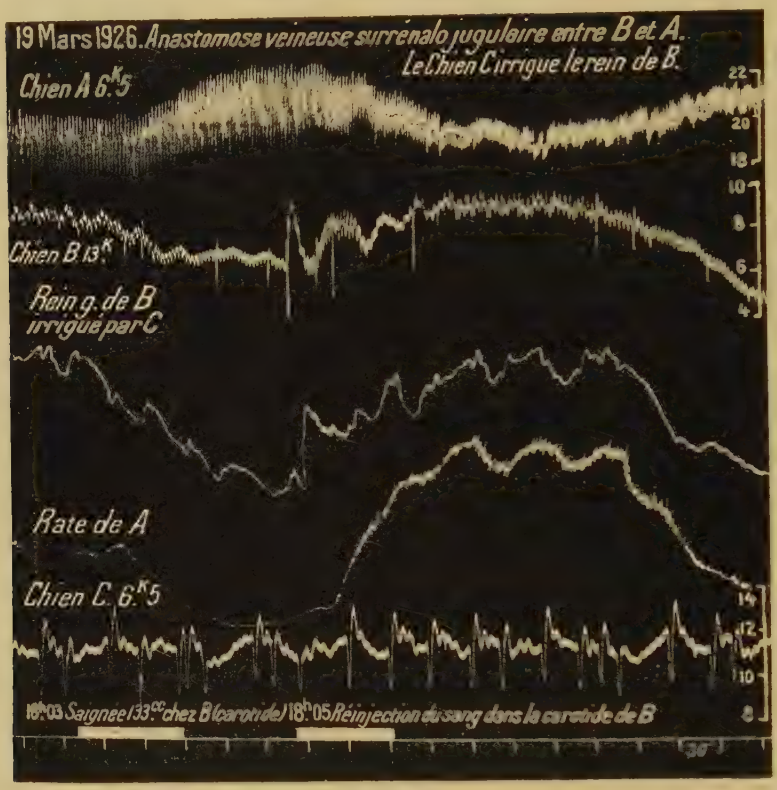

19 Mars 1926. Anastomose veineuse surrénalo jugulaire entre B et A.
Le Chien C irrigue le rein de B.
Chien A 6.K5
Chien B 13.K
Rein g. de B irrigué par C
Rate de A
Chien C. 6.K5
18h03 Saignée 133cc chez B (carotide) 18h05 Réinjection du sang dans la carotide de B

Fig. 14. — *Anastomose veineuse surrénalo-jugulaire et rein « irrigué ».*

Le chien B cède le sang efférent de sa capsule gauche à un premier congénère A, décapsulé. Le même chien B a son rein gauche irrigué par un second congénère C (Ce résultat est obtenu en raccordant la veine et l'artère émulgentes sectionnées aux bouts cardiaques de la jugulaire externe et de la carotide de C, les nerfs de l'organe étant soigneusement respectés). Ce rein « irrigué » est enclos dans un plétysmographe. — L'abaissement de la pression artérielle chez B, par saignée carotidienne, suscite vaso-constriction nerveuse (resserrement du rein irrigué) et hypersécrétion adrénalinique (hypertension et contraction splénique de A). Inversement, le relèvement de la pression chez B, par réinjection du sang dans la carotide, provoque vaso-dilatation (augmentation de volume du rein « irrigué ») et inhibition de la sécrétion adrénalinique (chute de pression et dilatation de la rate chez A).

(1) Consulter l'historique de la question dans la thèse de R. Meunier, L'adrénalino-sécrétion réflexe, *Thèse Alger*, 1925, et dans les deux mémoires de Sakuji Kodama, Effect of stimulation of the sensory nerves upon the rate of liberation of epinephrin from the suprarenal glands, *The Tohoku Journal of exper. medicine*, juin 1923, t. 4, pp. 166-242, et A Further Report on the effect of stimulation of the sensory nerves, etc., *Ibid.*, février 1924, t. 4, pp. 465-493.

sur ce point une polémique prolongée. Houssay et Molinelli (1), après avoir rappelé sommairement les divergences d'opinions des auteurs qui abordèrent ce problème, ont récemment versé aux débats le résultat de leurs propres expériences. Ils utilisaient la méthode d'anastomose vei-

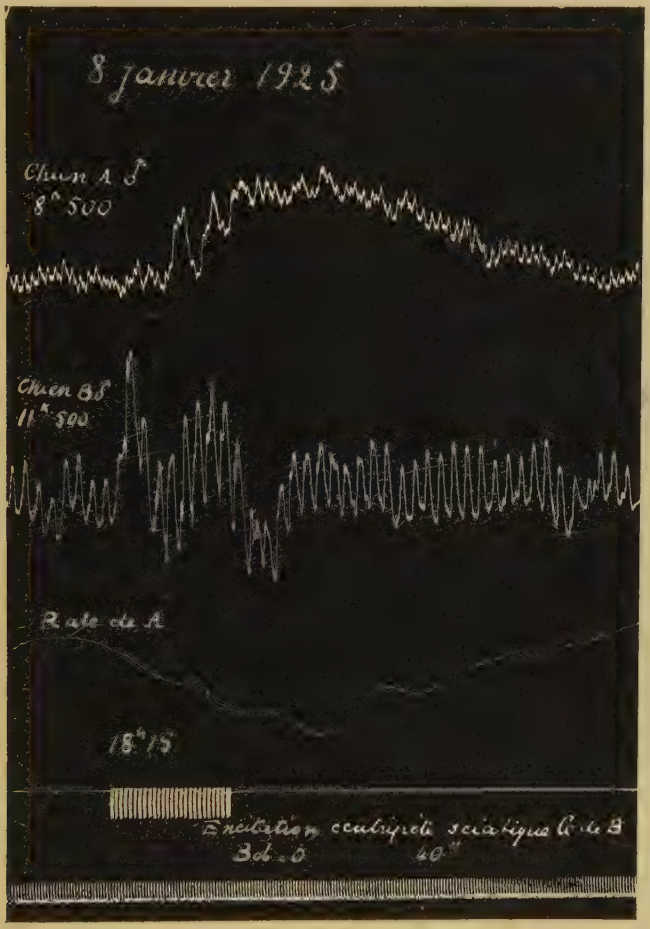


Fig. 15. — *Anastomose veineuse surrénalo-jugulaire.*

L'excitation centripète du sciatique du donneur B provoque d'abord une légère hypertension chez ce sujet ; puis, une hypersécrétion adrénalinique, dénoncée par l'élévation de la pression et la contraction synchrone de la rate du transfusé A. *(Thèse Meunier).*

neuse surrénalo-jugulaire entre deux chiens et recherchaient, dans les variations de la pression artérielle et les modifications de volume de la

(1) Houssay et Molinelli, Sécrétion réflexe d'adrénaline, *C. R. Soc. Biol.*, 7 août 1924, t. 91, p. 1056, et 12 mai 1925, t. 93, p. 881.

patte énervée du transfusé, les indices d'une hyperadrénalinémie éventuellement engendrée par l'excitation centripète du nerf sciatique du donneur. Les résultats furent constamment négatifs. Seule l'excitation forte du bout central du nerf vague détermina une sécrétion d'adrénaline modérée mais nette.

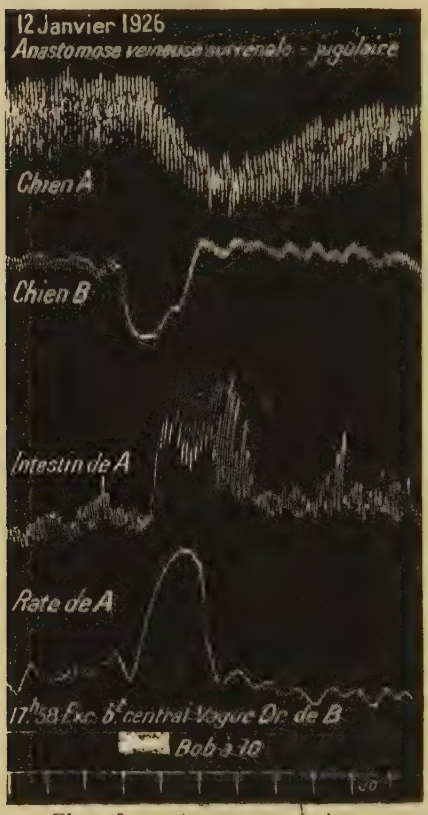


Fig. 16. — *Anastomose veineuse surrénalo-jugulaire.*

L'excitation du bout central du vague chez le donneur B inhibe la sécrétion surrénale de l'adrénaline que reçoit le transfusé A : la pression de ce chien baisse, sa rate se dilate, son intestin se contracte.

Plus heureux que ces auteurs, A. Tournade et M. Chabrol (1) ont pu constater assez fréquemment, en réponse à l'excitation centripète du nerf sciatique ou crural du donneur, la production chez le transfusé d'une hyperadrénalinémie légère dénoncée par la contraction de la rate, avec ou sans modification contemporaine de la pression artérielle (fig. 15). Ils ont vu parfois que la simple incision de la peau, la manipulation des intestins donnait des résultats identiques. On trouvera quelques-unes de leurs expériences rapportées dans la thèse de R. Meunier.

Reste à examiner le cas particulier du vague. Si, d'après Houssay et Molinelli, les excitations qu'on porte sur le bout central du nerf accroissent l'adrénalino-sécrétion, pour Cannon et Rapport (2) elles la réduisent.

A. Tournade et M. Chabrol ont constaté dans leurs expériences d'anastomose veineuse surrénalo-jugulaire que les deux éventualités peuvent se réaliser : *tout dépend de l'intensité des excitations utilisées*. Lorsque la faradisation du nerf du donneur est très forte, on observe assez généralement des signes de sécrétion intensifiée : hypertension, cardio-modération, spléno-contraction chez le transfusé. Lorsqu'elle est moyenne ou faible, c'est au contraire

(1) A. Tournade et M. Chabrol, Sécrétion réflexe d'adrénaline, *C. R. Soc. Biol.*, 14 avril 1925, t. 92, p. 418.

(2) Cannon et Rapport, Studies on the condition of activity in endocrine glands. VII. The reflexe center for adrenal secretion and its reponse to excitatory and inhibitory influences, *Am. Journ. of Physiol.*, 1921, t. 58, pp. 338-352.

une chute de pression artérielle et une dilatation de la rate qu'on enregistre, indices que le taux de l'adrénaline en circulation s'est abaissé (fig. 16). Il paraît cependant légitime de considérer comme seul physiologique le rôle que joue le nerf quand l'agression qu'il subit se fait aussi peu brutale et artificielle que possible (1).

L'inhibition réflexe de l'adrénalino-sécrétion s'obtient encore quand on tire sur le bout cérébral de la carotide (Tournade et Chabrol). Sans doute ce mécanisme concourt-il, mais tardivement et très accessoirement, à la chute de pression que Sollmann et Brown (2) ont signalée comme conséquence de ces tractions.

Effet des émotions (3). — On sait comment Cannon fut conduit à soupçonner l'existence d'une décharge d'adrénaline dans le sang à l'occasion de l'excitation émotionnelle. Etudiant la motricité digestive, il remarqua que l'animal en expérience présentait une inhibition intestinale prolongée sous l'influence de la peur ou de la colère : il eut l'intuition que ce phénomène traduisait une hypersécrétion surrénale d'adrénaline dont il démontra la réalité par les expériences suivantes, faites sur le chat :

a) Un cathéter, introduit dans la veine fémorale (après simple anesthésie locale) est poussé dans la veine cave jusqu'au niveau des surrénales ; on recueille un premier échantillon de sang. Puis, pour effrayer l'animal, on le met en présence d'un chien ; on prélève alors un second échantillon de sang surréno-cave. On compare la teneur en adrénaline de ces deux sangs (d'après leur action *in vitro* sur la motricité d'un segment d'intestin en survie). Tandis que le premier n'exerce aucune action appréciable, le second révèle sa richesse en adrénaline par l'inhibition intestinale qu'il provoque (Cannon et de La Paz).

b) On réalise chez le chat, non anesthésié, un état « pseudo-affectif » en lésant, par la voie orbitaire, les circonvolutions sensibles. L'animal, dont le cœur a été énervé, présente de la tachycardie ; et celle-ci est bien imputable à une hyperadrénalinémie, car la décapsulation la supprime (Cannon et Britton).

L'adrénaline, sécrétée en excès sous l'influence de la stimulation psychique, excite à son tour le système sympathique et participe à la réalisation de la symptomatologie viscérale qui objective l'émotion (4). Du point de vue téléologique, l'hormone favoriserait les réactions d'attaque et de fuite en assurant une irrigation plus abondante du cœur,

(1) A. Tournade et M. Chabrol, Au sujet de l'adrénalino-sécrétion réflexe. Effet modérateur habituel de l'excitation centripète du vago-sympathique sur l'adrénalino-sécrétion, *C. R. Soc. Biol.* (Marseille), 27 avril 1926, t. 94, p. 1199.

(2) Sollmann et Brown, The blood pressure fall produced by traction on the carotid artery, *Am. Journ. of Physiol.*, 1912, t. 30, pp. 88-104.

(3) Pour les références bibliographiques, consulter P. Trendelenburg, *loc. cit.*, pp. 540-542.

(4) Marañon a récemment insisté sur l'action émotive de l'adrénaline en injection chez l'homme, *Rev. franç. d'Endocrinologie*, 1924, t. 2, pp. 301-325.

du poumon, du cerveau et de toute la musculature ; en mobilisant le glycogène hépatique ; en neutralisant préventivement les effets de la fatigue (Cannon).

La réalité d'une hypersécrétion d'adrénaline sous l'influence de l'émotion et des états psychiques analogues a été admise aussi par Elliott, par Hitchings, Sloan et Austin, par Kellaway. Cependant, les expériences qui prétendent en établir l'existence n'ont pas entraîné l'assentiment de tous les auteurs. Stewart et Rogoff les ont vivement critiquées. Dans les échantillons de sang surrénalo-cave recueillis à l'aide du cathéter, ce n'est point une augmentation de la quantité absolue d'adrénaline, mais une élévation du *taux* de cette substance qu'on observe ; et ce résultat peut s'expliquer par un simple ralentissement dans le cours du sang cave, sans que la sécrétion surrénale ait été réellement intensifiée. D'autre part, les réactions considérées comme révélatrices de l'hypersécrétion d'adrénaline (dilatation de la pupille énervée, accélération du cœur énervé, etc.), s'obtiennent encore, sous l'influence de la frayeur ou de la colère, chez les animaux dont une surrénale est supprimée et l'autre énervée. Enfin, on ne constate point de diminution de la teneur des surrénales en adrénaline chez des chats et des chiens qui ont été mis en état d'excitation psychique prolongée, non plus que chez des rats incités à se battre pendant des heures (Unno).

Gley s'est également élevé contre les conclusions de Cannon, en invoquant surtout des raisons d'ordre psychologique. Cet aspect de la question a été fort bien exposé par Georges Dumas (1).

Effet de l'asphyxie. — L'asphyxie, qui stimule avant de les abolir la plupart des fonctions organiques, provoque-t-elle également une hypersécrétion d'adrénaline ?

Et cette adrénaline intervient-elle comme facteur efficient dans la symptomatologie qui se déroule alors ?

De nombreux expérimentateurs ont abordé l'examen de cette double question.

On a invoqué, comme preuve de la suractivité sécrétoire des surrénales au cours de l'asphyxie, deux ordres de faits : 1° l'appauvrissement des cellules chromaffines en leurs granulations spécifiques (Starkenstein) ; 2° l'enrichissement en adrénaline du sang de la veine cave (Cannon et Hoskins) et de la veine surrénale (Gley et Quinquaud). Les deux sortes de résultats sont complémentaires : le sang se charge de ce qu'abandonne la glande. Ils ne s'observent que si la capsule surrénale est normalement innervée. Sur ces points l'accord semble fait.

Mais que cette adrénaline sécrétée en excès, lorsque l'hématose est entravée, parvienne bien jusque dans le sang artériel sans dilution ou destruction qui l'annihile, qu'elle puisse contribuer au développement de la bradycardie et de l'hypertension qu'on observe, certains auteurs le

(1) Georges Dumas, *Traité de psychologie*, Alcan, 1923, t. I, pp. 650-656.

contestent ou même le nient catégoriquement. « Les réactions vaso-motrices de l'asphyxie — écrivent Gley et Quinquaud — ne sont pas, même partiellement, d'origine humorale (sous l'influence d'une sécrétion surrénale) : elles sont d'origine nerveuse centrale » (1).

Certes, les recherches des auteurs que nous citons ont établi indiscutablement que le système nerveux peut *à lui seul*, dans les heures qui suivent la surrénalectomie bilatérale, déclencher sous l'influence excitante de l'asphyxie les réactions cardio-vasculaires propres à cet état. Par contre, elles ne permettent pas de conclure qu'en pareil cas, chez un animal intact, la sécrétion adrénalinique n'ait aucun rôle à jouer.

Les expériences faites par A. Tournade et M. Chabrol sur des chiens solidarisés par anastomose veineuse surrénalo-jugulaire prouvent même le contraire (2). Quand on asphyxie le donneur par pincement de la trachée, ce n'est pas seulement chez lui qu'on observe hypertension et ralentissement cardiaque ; ces mêmes phénomènes, le transfusé les manifeste à son tour, d'ailleurs plus tardivement, sous la condition que la surrénale dont il reçoit le sang efférent ait son innervation splanchnique intacte. Houssay et Molinelli ont récemment confirmé ces résultats (3).

La vive excitation des centres nerveux par le sang noir qui les irrigue, lorsque l'hématose est entravée, suscite donc les réactions cardio-vasculaires de l'asphyxie, à la fois par mécanisme nerveux et par mécanisme adrénalinique.

Effet de l'embolie cérébrale. — Au cours de ses recherches sur l'embolie cérébrale par injection intracarotidienne, vers le cerveau, de poudre de lycopode ou de solution alcoolique de naphtol-β, H. Roger (4) a bien reconnu le rôle qui revient à la sécrétion surrénale dans l'hypertension artérielle qu'on observe alors. L'élévation de pression est, en effet, beaucoup plus forte et prolongée si le sujet est intact, que s'il a subi la surrénalectomie bilatérale. L'hypertension durable qu'on enregistre dans le premier cas « dépend donc d'une action secondaire des surrénales ».

(1) Gley et Quinquaud, La fonction des surrénales. IV. Du rôle des surrénales dans les phénomènes vaso-moteurs de l'asphyxie. Mécanisme purement nerveux de ces phénomènes, *Arch. int. Physiol.*, 1921, t. 18, pp. 22-34 (bibliographie).

(2) A. Tournade et M. Chabrol, Intervention simultanée des mécanismes nerveux et adrénalinique dans la production des phénomènes cardio-vasculaires de l'asphyxie, *C. R. Soc. Biol.*, 12 mai 1923, t. 88, p. 1180 ; A. Tournade et Chabrol, La vaso-constriction observée au cours de l'asphyxie relève bien d'un double mécanisme nerveux et humoral (adrénalinique), *C. R. Soc. Biol.*, 18 oct. 1924, t. 91, p. 873.

(3) Houssay et Molinelli, Décharge d'adrénaline au cours de l'asphyxie. *C. R. Soc. Biol.*, 27 août 1925, t. 93, p. 1126.

(4) H. Roger, Le rôle des surrénales dans l'hypertension artérielle consécutive aux embolies cérébrales, *C. R. Soc. Biol.*, 5 mai 1917, t. 80, p. 427, et Questions actuelles de biologie médicale. Masson, 1924, pp. 96-108.

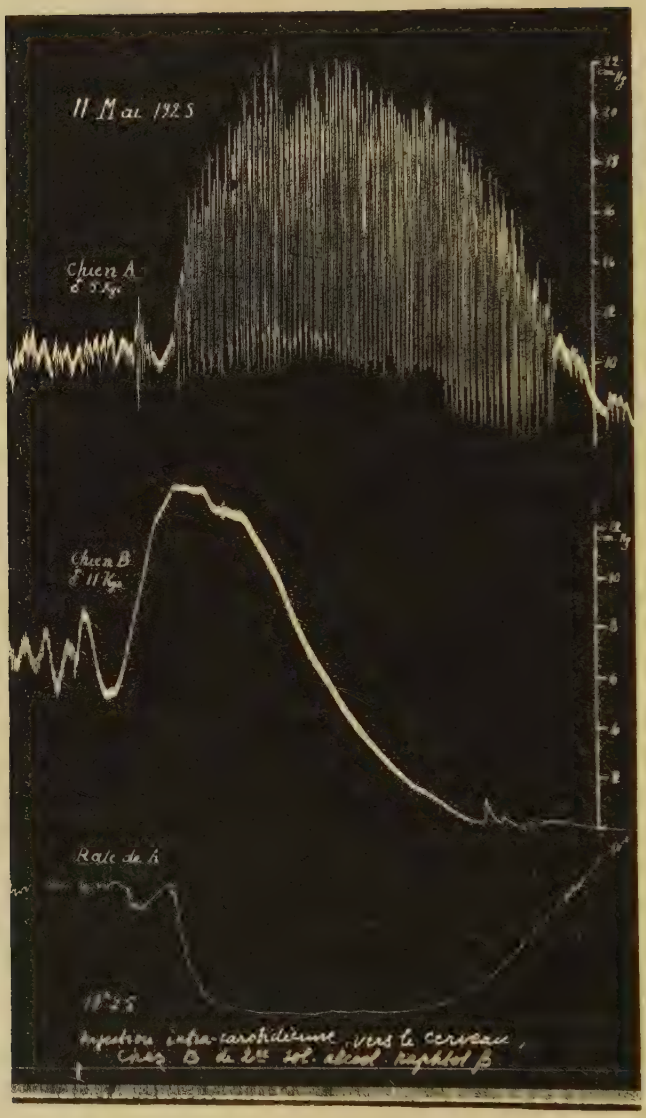


Fig. 17. — *Anastomose veineuse surrénalo-jugulaire.*

L'injection intracarotidienne, vers le cerveau, chez le donneur B, de 2 centimètres cubes de solution alcoolique de naphtol-β détermine une forte décharge sécrétoire d'adrénaline qui se traduit, chez le transfusé A, par de l'hypertension avec actions-puls et par une contraction de la rate.

Tournade (1), puis Houssay et Molinelli (2), ont confirmé la réalité de ce mécanisme en opérant sur des chiens solidarisés par anastomose veineuse surrénalo-jugulaire. Une injection embolisante, poussée dans le bout central d'une des carotides du donneur, provoque, chez le transfusé, une hypertension qui ne peut être que d'origine adrénalinique (fig. 17).

L'explication de ce fait ne souffre pas de difficulté. L'embolie cérébrale expose les centres bulbo-encéphaliques à une anémie immédiate, puis à une asphyxie prochaine. Or, nous connaissons le pouvoir stimulant de ces deux facteurs sur l'adrénalino-sécrétion.

Effet des « chocs » peptoné, anaphylactique. — Les divers chocs qui s'objectivent, entre autres symptômes, par un abaissement plus ou moins marqué de la pression artérielle ne provoquent-ils point une exagération réactionnelle de la sécrétion d'adrénaline?

Il ne semble pas cependant, d'après certaines expériences, que les injections de peptone aient un tel effet : elles ne modifient ni la chromaffinité de la glande (Nowicki) (3), ni le pouvoir intestino-inhibiteur du sang veineux surrénal recueilli dans une « poket cava » (Stewart et Rogoff) (4). Mais ces procédés de recherche ne sont pas très sûrs et les conclusions qu'on en tire appellent quelques réserves.

Dans le choc traumatique (réalisé chez le chat par écrasement des masses musculaires d'une patte postérieure dont le sciatique et le crural ont été préalablement coupés), la sécrétion interne surrénale, d'après Rapport (5), présenterait un accroissement net, dénoncé par l'accélération des battements du cœur énervé.

Au cours d'expériences d'anastomose veineuse surrénalo-jugulaire, Houssay et Molinelli (6) ont observé que le choc anaphylactique intensifie l'adrénalino-sécrétion très faiblement et d'ailleurs après un délai de 6 à 8 minutes. Ils interprètent le fait comme une réaction contribuant, avec celle du système vaso-moteur, au relèvement de la pression.

J. La Barre (7) cependant, avec la même méthode, n'a obtenu que

(1) A. Tournade, La fonction adrénalinogène des surrénales, *Journ. méd. français*, juin 1925, t. 14, n° 6, p. 213. — Démonstration directe de l'hyperadrénalinémie que déclenche l'embolie cérébrale expérimentale, *Bull. Acad. Méd.*, 6 oct. 1925, t. 94, pp. 875-878.

(2) Houssay et Molinelli, *loco citato*.

(3) Nowicki, Der Einfluss der Blutdruckernidrigung auf die Nebennieren, *Virchow's Arch.*, 1911, t. 205, p. 100.

(4) Stewart et Rogoff, The output of epinephrin in Shock, *Am. Journ. of Physiol.*, 1919, t. 48, pp. 22-44.

(5) D. Rapport. Studies in experimental traumatic shock. The liberation of epinephrin in traumatic shock, *Am. Journ. of Physiol.*, 1922, t. 60, p. 183.

(6) Houssay et Molinelli, Anaphylaxie et décharge d'adrénaline, *C. R. Soc. Biol.*, 1925, t. 93, p. 1638.

(7) J. La Barre. Sur les causes des variations de la glycémie au cours des chocs anaphylactiques, histaminique et peptonique. *Thèse de l'Université libre de Bruxelles*, 1927.

des résultats négatifs. Il est vrai qu'il provoquait délibérément des chocs anaphylactiques mortels : en ce cas, la fonction adrénalinogène est annihilée d'emblée, irrémédiablement. D'après Tournade et Hermann (1), l'effet primaire de l'injection déchaînante est une paralysie de l'activité surrénale. Cette paralysie toutefois se dissipe avant celle qui affecte l'appareil neuro-vasculaire périphérique, si bien que l'excitation du splanchnique, pratiquée chez le donneur encore sous l'influence du choc, engendre des effets adrénalino-sécréteurs à l'exclusion de toute vaso-constriction nerveuse appréciable.

Influence du travail musculaire. — *A priori*, un travail musculaire intense qui s'accompagne d'un certain degré d'anoxhémie doit, par l'intermédiaire de ce facteur, stimuler l'adrénalino-sécrétion. Cependant l'influence de la contraction sur l'activité surrénale n'a pas été admise sans discussion. Tandis que Battelli et Roatta (2), puis Borberg (3) signalaient qu'après un exercice énergique la chromaffinité des cellules médullaires se réduit, Stewart et Rogoff (4) (chez le chat), Kahn (5) (chez le chien) répliquaient que ces modifications sont fort inconstantes.

Ultérieurement, Hartmann (6) a repris l'étude de la question. D'après cet auteur, la contraction musculaire provoque une hyperadrénalinémie que dénonce la dilatation de l'iris (sensibilisé par arrachement préalable du ganglion cervical supérieur). Cette dilatation manque après surrénalectomie ou section des splanchniques.

C'est aux mêmes conclusions qu'à leur tour ont abouti W. B. Cannon, J. R. Linton et R. R. Linton (7), puis Houssay et Molinelli (8) en utilisant le cœur énervé comme test des variations de la sécrétion d'adrénaline.

Enfin Molinelli (9), à l'aide de la méthode de Tournade et Chabrol, a

(1) A. Tournade et H. Hermann. L'adrénalino-sécrétion au cours du choc anaphylactique, *C. R. Soc. Biol.*, 2 avril 1927, t. 96, p. 931.

(2) Battelli et Roatta, Influence de la fatigue sur la quantité d'adrénaline existant dans les capsules surrénales, *C. R. Soc. Biol.*, 1902, t. 54, p. 1203.

(3) Borberg, Das Adrenalin und der Nachweis desselben. *Skand. Arch. f. Physiol.*, 1912.

(4) Stewart et Rogoff. The influence of muscular exercice on normal cats compared with cats deprived of the greater part of the adrenals. *Journ. of Pharm. and exp. Med.*, 1922, t. 19, p. 87.

(5) Kahn, Zur Frage der inneren Sekretion chromaffinen Gewebes. *Pflüger's Arch.*, 1909, t. 128, p. 519.

(6) Hartmann F. A., Mc Cordock et Loder, Conditions determining adrenal secretion, *Am. Journ. of Physiol.*, 1923, t. 64, pp. 1-34.

(7) W. B. Cannon, J. R. Linton et R. R. Linton, Conditions of activity in endocrine glands. XIV. The effects of muscles metabolites on adrenal secretion, *Am. Journ. of Physiol.*, 1924, t. 71, 153-162.

(8) Houssay et Molinelli, Décharge d'adrénaline provoquée par l'activité musculaire, *C. R. Soc. Biol.*, 12 mai 1925, t. 93, p. 884.

(9) Molinelli, Constriction splénique produite par les produits de l'activité musculaire. Double mécanisme nerveux direct et adrénalinique, *C. R. Soc. Biol.*, 1926, t. 98, p. 822.

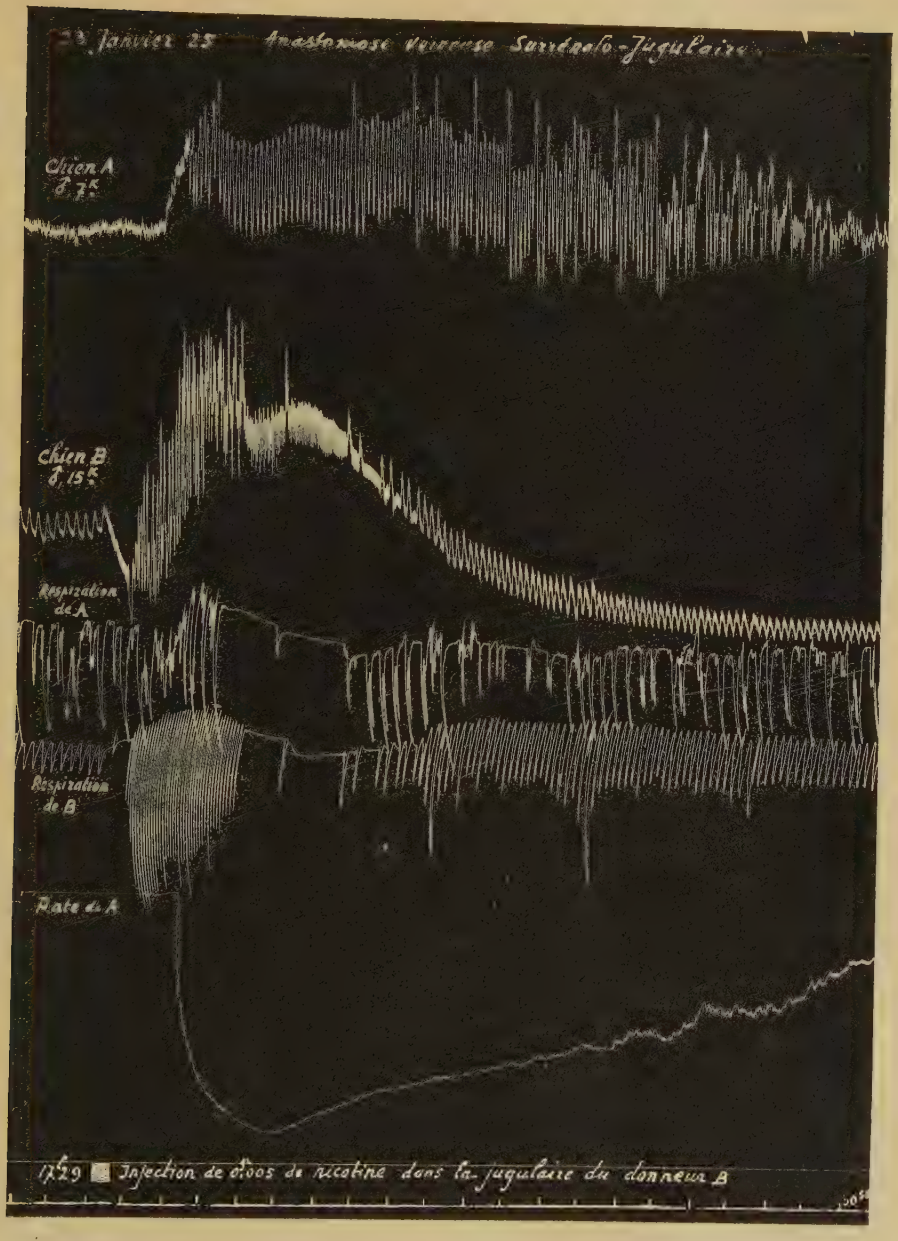

23 Janvier 25 Anastomose veineuse Surrénalo-Jugulaire
Chien A
Chien B
Respiration de A
Respiration de B
Rate de A
17 h 29 Injection de 0,005 de nicotine dans la jugulaire du donneur B

Fig. 18. — *Anastomose veineuse surrénalo-jugulaire.*

Le donneur B (décapsulé à droite) reçoit dans sa jugulaire 5 milligrammes de nicotine. L'injection provoque chez ce sujet les effets cardio-vasculaires et respiratoires qu'on observe en pareil cas. Elle suscite, en outre, la mise en circulation par la surrénale restante d'une quantité d'adrénaline assez forte pour engendrer, chez le transfusé A, de l'hypertension artérielle et du ralentissement cardiaque, de la contraction de la rate et même une pause respiratoire d'une minute et demie. A noter que les splanchniques gauches de B (grand et petit), qui correspondent à la surrénale dont A reçoit le sang veineux, avaient été sectionnés à 17 h. 18 et à 17 h. 25.

montré qu'en provoquant des contractions répétées chez le chien donneur (par excitation du bout périphérique du sciatique ou du segment inférieur de la moelle coupée au niveau de la IIIe paire lombaire) on obtient, chez le tranfusé, une décharge d'adrénaline, trop faible à la vérité pour modifier la pression de l'animal, mais suffisante pour provoquer un resserrement prolongé de la rate.

Effet de l'injection intraveineuse de certains alcaloïdes. — De très nombreuses substances, lorsqu'on les injecte dans les veines, intensifient la sécrétion surrénale d'adrénaline (1). Gley (2) les a dénommées *substances vaso-constrictives indirectes*. De ce nombre sont la physostigmine (Tscheboksaroff), la nicotine (Cannon, Aub et Binger), l'anagyrine (Gley), la strychnine (Stewart et Rogoff, Ascher), le carbonate de soude en solution concentrée (Stewart et Rogoff), etc...

Tous les résultats publiés ne méritent pas, sans doute, un égal crédit. Les plus probants sont assurément ceux obtenus par la méthode de l'anastomose veineuse surrénalo-jugulaire. C'est à elle que Houssay et Molinelli (3) ont eu recours pour établir l'action adrénalino-sécrétoire de la nicotine, de la cytisine, de la conicine, de la lobéline, de la pipéridine, des tétraméthylammoniums, de l'iodo-méthylate d'hordéine... A. Tournade (4) de son côté, a vérifié, grâce à la même technique, l'effet stimulant qu'exercent la nicotine (5), la pelletiérine, l'isopelletiérine, même sur des glandes énervées.

On conçoit l'intérêt de ces recherches qui conduiront, sans doute, à d'utiles applications thérapeutiques.

Effet des anesthésiques. — L'action des anesthésiques sur l'adrénalino-sécrétion est diversement interprétée. De nombreux travaux ont établi qu'au

(1) On en trouvera l'énumération plus complète, avec références bibliographiques, *in* P. Trendelenburg, *loc. cit.*, pp. 546-554.

(2) E. Gley, Du rôle des glandes surrénales dans l'action des substances vaso-constrictives. Les substances vaso-constrictives indirectes, *C. R. Acad. des Sc.*, 1914, t. 158, p. 2008.

(3) Houssay et Molinelli, Action de la nicotine, de la cytisine, de la lobéline, de la conicine, de la pipéridine et de diverses bases d'ammonium sur la sécrétion de l'adrénaline, *C. R. Soc. Biol.*, 27 août 1925, t. 93, p. 1124. — Houssay et Molinelli, Décharges d'adrénaline par injections salines concentrées, *C. R. Soc. Biol.*, 8 oct. 1925, t. 93, p. 1456.

(4) A. Tournade, Note sur quelques excitants pharmacodynamiques de la sécrétion surrénale d'adrénaline, *Journ. de Méd. et de Chirurgie de l'Afrique du Nord*, juin-juillet 1926, pp. 301-304.

(5) L'action stimulante de la nicotine sur l'adrénalino-sécrétion suggère que la syncope nicotino-chloroformique, décrite par Bardier et Stillmunkès, n'est en réalité qu'une syncope nicotino-adrénalino-chloroformique. Tournade, Chabrol et Malmejac ont démontré l'exactitude de cette interprétation (*C. R. Soc. Biol.*, 17 avril 1926, t. 94, p. 1005, tracé). On obtiendra vraisemblablement les mêmes accidents mortels par l'injection intraveineuse à des chiens chloroformés de tout alcaloïde capable d'intensifier l'adrénalino-sécrétion *à l'égal* de la nicotine.

cours de toute narcose la chromaffinité de la moelle surrénale se réduit, ou même disparaît (Schur et Wiesel, Hornowski, Elliott, Borberg, Sydenstricker, Porak, Fuji, Pitini...) (1). Si quelques auteurs n'ont pu constater le fait, c'est peut-être parce qu'ils mirent en œuvre des anesthésies trop brèves. D'après les dosages d'Elliott, les surrénales de chats qu'on a soumis à l'action prolongée de l'éther, du chloroforme, de l'uréthane offrent un appauvrissement évident de leur teneur en adrénaline : leur extrait manifeste un pouvoir hypertenseur de moitié ou même des deux tiers plus faible que celui des glandes préalablement énervées. Le stimulus qui provoque la décharge sécrétoire serait donc essentiellement d'origine centrale.

Mais les faits observés peuvent aussi bien s'expliquer par une *sécrétion amoindrie* que par une *excrétion intensifiée* d'adrénaline. En recueillant chez des chats, au moyen d'une « poket cava », des échantillons de sang veineux surrénal avant et pendant administration d'éther, de chloroforme, d'hydrate de chloral, etc. Sakuji Kodama (2) a constaté, sous l'influence de l'anesthésie, une diminution de l'adrénaline livrée par les glandes. A. Tournade, de son côté, à l'aide de sa méthode, a noté une réduction assez prolongée de la sécrétion d'adrénaline après injection intraveineuse de chloralose.

Effet de certaines hormones (insuline, sécrétine, adrénaline). — L'adrénalino-sécrétion, que stimulent nombre de poisons, ne serait-elle pas également modifiée par certains produits de sécrétion interne? Les relations fonctionnelles qu'on soupçonne entre surrénale, pancréas, thyroïde, donnent un intérêt particulier à ces recherches.

Tous les extraits d'organes (thyroïde, parathyroïde, thymus, pancréas, testicule, ovaire) semblent intensifier la sécrétion surrénale (Ott et Scott) (3) sans qu'aucun d'entre eux, notamment le thyroïdien, présente un pouvoir plus marqué (Gley et Quinquaud) (4). Il s'agit donc là, semble-t-il, d'une action banale.

L'action de l'insuline, de la sécrétine, de l'adrénaline, mérite de nous arrêter davantage.

(1) D'après P. Trendelenburg, *loc. cit.*, pp. 546-548.

(2) Kodama, Effect of ether anesthesia upon the rate of liberation of epinephrine from the Suprarenal glands, *The Tohoku Journ. of exper. Medicine*, 1924, t. 4, p. 601 ; Einfluss der Chloroformnarkose auf die Epinephrinabgabe der Nebennieren, *The Tohoku Journ. of experim. Medicine*, 1924, t. 5, p. 149 ; Einfluss der intraveinosen Injection des Chloralhydrates auf die Epinephrinabgabe der Nebennieren, *The Tohoku Journ. of experim. Medicine*, 1924, t. 5, p. 157.

(3) Ott et Scott, The action of glandular extracts upon the amount of epinephrin on the blood, *Journ. of Pharm. and exper. Therap.*, 1911-1912, t. 3, p. 625. Ces auteurs, dans leurs expériences, ont employé la technique de Cannon (cathétérisme de la veine cave inférieure).

(4) Gley et Quinquaud, Contribution à l'étude des inter-relations humorales. Action de l'extrait thyroïdien et en général des extraits d'organes sur la sécrétion surrénale, *Arch. int. Physiol.*, 1913, t. 14, p. 152.

Insuline. — De nombreuses recherches entreprises avec des techniques différentes ont abouti presque toutes à cette conclusion que l'insuline stimule l'adrénalino-sécrétion. Injectée à des animaux dont la pupille (Abel) (1) le cœur (Cannon, Mc Iver et Bliss) (2) sont énervés, elle suscite de la mydriase et de la tachycardie, réactions qu'on n'observe plus après surrénalectomie. Chez la plupart des vertébrés (rat, souris, pigeon, grenouille), la chromaffinité du tissu médullo-surrénal se réduit (Poll) (3) : les modifications histologiques (qui s'identifient avec celles qu'engendrent piqûre bullaire, asphyxie ....) manquent si la glande a été préalablement énervée (Kahn) (4). Le pouvoir hypertenseur — donc la teneur en adrénaline — du sang veineux surrénal augmente (Tcheboksaroff et Malkine).

Les expériences de Houssay, Lewis et Molinelli (5) méritent une mention spéciale : adoptant la méthode de l'anastomose veineuse entre deux chiens, ces auteurs ont établi que l'injection d'insuline au donneur excite bien le système adrénalino-sécréteur de ce sujet, à en juger par l'augmentation du sucre sanguin qu'on découvre au bout de quelques instants chez le transfusé. De plus, ils ont vu que l'hormone pancréatique agit, non point directement, mais par l'hypoglycémie qu'elle entraîne tout d'abord ; car en injectant du glycose en même temps que l'insuline, la décharge d'adrénaline fait défaut. Toutes ces constatations s'opposent à celles, négatives, que Stewart et Rogoff avaient faites en usant de leur procédé de la « poche cave ».

Sécrétine. — La sécrétine exerce-t-elle une action stimulante sur l'activité surrénale? Les résultats que A. Tournade et H. Hermann ont obtenus avec des extraits de duodéno-jéjunum préparés selon la technique de Bayliss et Starling sont assez complexes (6). Ces auteurs opéraient sur des chiens solidarisés par anastomose veineuse surrénalo-jugulaire. Régulièrement le donneur injecté présenta une hypotension plus ou moins marquée, plus ou moins prolongée. De son côté, le transfusé offrit, dans la plupart des cas, des signes évidents, d'abord d'hypo, puis d'hyperadrénalinémie. L'hypersécrétion adrénalinique peut être considérée comme une réaction suscitée par l'hypotension du donneur. Nous avons signalé plus haut des faits analogues. Quant à l'hyposécrétion, que, d'ordinaire on observe tout d'abord, on invoque, pour l'expliquer,

(1) Yukuro Abe. *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1924, t. 103, p. 73.

(2) W. B. Cannon. Mc. Iver et Bliss. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1923, t. 65, p. 331.

(3) Poll. *Verhandl. d. an. Ges.*, Wien., 1925, et *An. Anz.*, 60.

(4) Kahn. Uber die zentrale Reizung der Nebennieren und der Paraganglien während der Insulinvergiftung, *Pflüger's Arch.*, 1926, t. 212, pp. 54-63.

(5) Houssay, Lewis et Molinelli. Rôle de la sécrétion d'adrénaline pendant l'hypoglycémie produite par l'insuline, *C. R. Soc. Biol.*, 8 novembre 1924, t. 91, p. 1011.

(6) A. Tournade et H. Hermann, Sécrétine et adrénalino-sécrétion, *C. R. Soc. Biol.* (Marseille), 23 février 1926, t. 94, p. 528. — H. Hermann, Sur les effets hyperglycémiants primitifs des injections de sécrétine (Mémoire présenté à l'examen d'agrégation), Alger, 1926, et *Rev. franç. d'Endocrin*, 1926, t. 4, pp. 381-415.

la réduction de l'entraînement du produit chez un animal frappé d'hypotension, ou mieux encore une paralysie transitoire du système adrénalino-sécréteur, qui subit, à l'exemple du système vaso-moteur, les effets déprimants des substances hypotensives présentes à côté de la sécrétine dans l'extrait d'intestin. Un abaissement de pression ne peut stimuler l'adrénalino-sécrétion que si l'artifice employé pour le réaliser ne compromet pas le fonctionnement du système neuro-glandulaire dont on escompte la réaction.

Adrénaline. — L'adrénaline, en raison des activités fonctionnelles qu'elle déclenche, est considérée comme un excitant du sympathique. Or, la surrénale est elle-même innervée par les splanchniques (grand et petit). L'adrénaline provoquerait-elle donc sa propre sécrétion ? A la question, P. Trendelenburg, Borberg, Elliot, Kuriyama ont répondu par la négative (1) ; Schafer (2), Sawitch et Tonkikh (3) par l'affirmative. Les méthodes utilisées ne permettent guère de conclusion ferme : on ne s'explique pas autrement ces divergences d'opinions Tournade et Chabrol (4), expérimentant sur des chiens reliés par

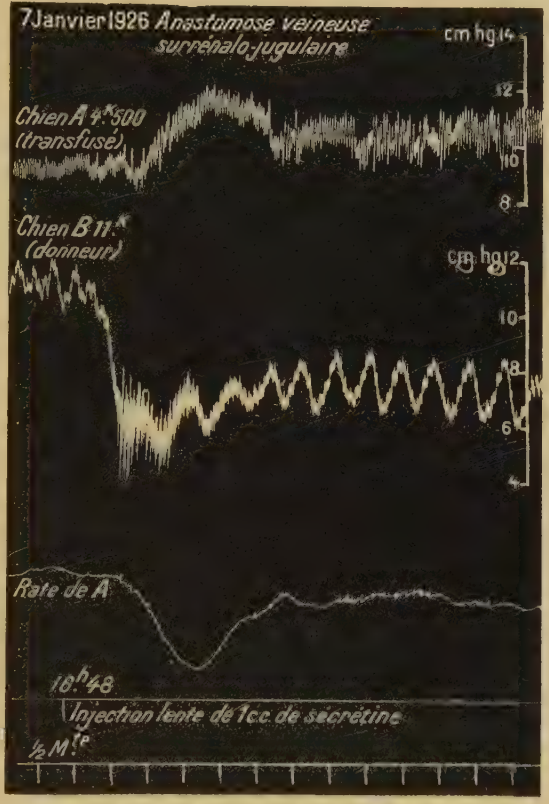


Fig. 19. — *Anastomose veineuse surrénalo-jugulaire.*

L'injection intraveineuse de 1 centimètre cube de sécrétine (Bayliss-Starling) au donneur B engendre chez ce sujet une chute marquée de la pression et une hypersécrétion réactionnelle d'adrénaline qui s'objective, chez le transfusé A, par de l'hypertension artérielle et une contraction de la rate.

(1) Cités d'après Trendelenburg, *loco citato*, p. 549.

(2) Schafer, The endocrine organs, 2e éd., p. 139.

(3) Sawitch et Tonkikh, cités d'après le *Journ. de physiol. et de path. gén.*, 1925, t. 22, p. 694.

(4) A. Tournade et M. Chabrol, L'adrénaline en injection intraveineuse stimule-t-elle l'adrénalino-sécrétion ? *C. R. Soc. Biol.* (Marseille), 23 fév. 1926, t. 94, p. 535.

anastomose veineuse surrénalo-jugulaire, ont vu que l'adrénaline injectée au donneur provoque généralement une baisse de pression et de la dilatation atonique de la rate chez le transfusé, donc une modération de la sécrétion surrénale (fig. 20). Ils estiment, en invoquant leurs recherches antérieures, que cet effet doit être attribué, non à une action directe de l'hormone, mais à l'hypertension qu'elle engendre d'abord (v. p. 539).

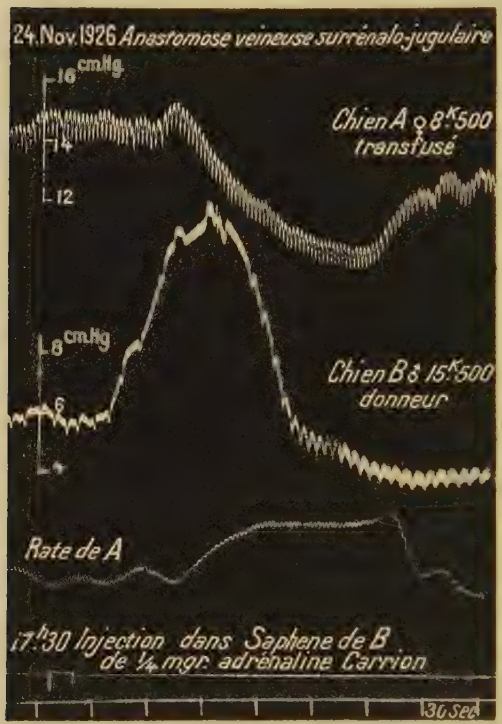


Fig. 20. — *Anastomose veineuse surrénalo-jugulaire.*

L'injection intraveineuse, chez le donneur B, de 1/4 de milligramme d'adrénaline Carrion détermine, chez ce sujet, tout d'abord l'hypertension qu'on observe en pareil cas, puis une inhibition de la sécrétion adrénalinique, inhibition qui se traduit chez le transfusé A par une chute de pression et une dilatation de la rate.

Toutefois, si l'animal qui reçoit l'injection offre une pression très basse, c'est une décharge d'adrénaline qu'on observe chez le chien réactif. Le même effet s'observe d'ailleurs après toute intervention propre à corriger momentanément l'état de dépression cardio-vasculaire du donneur, — par exemple une simple injection intraveineuse de sérum salé. Ce résultat aberrant s'explique facilement : du fait de la circulation défaillante, la surrénale garde sur place, dans ses capillaires veineux, son produit de sécrétion. Mais, sous l'influence de l'injection qu'il reçoit, le donneur moribond se ranime pour quelques minutes, son cœur se renforce, sa pression se relève ; la glande mieux irriguée, mieux lavée, cède massivement au sang qui la traverse son adrénaline préformée, au profit du transfusé. L'*excrétion* accidentellement intensifiée dans ce cas ne doit point cependant donner le change sur la *sécrétion*, qui très habituellement se réduit.

Nous ne connaissons qu'une autre substance hypertensive, capable tout à la fois de provoquer la vaso-constriction et de modérer l'adrénalinosécrétion, c'est l'extrait de genêt, tel que le préparent Busquet et Vischniac.

Action des rayons X. — Le pouvoir de stimuler l'adrénalino-sécrétion n'appartient pas qu'aux agents chimiques plus haut énumérés : les rayons X, appliqués sur la région surrénale, le possèdent aussi. Zunz et La Barre ont récemment établi ce fait à l'aide de la méthode d'anastomose veineuse surrénalo-jugulaire.

L'ADRÉNALINÉMIE PHYSIOLOGIQUE

Nombre d'expérimentateurs admettent aujourd'hui sans difficulté que la sécrétion d'adrénaline s'intensifie à l'occasion de circonstances exceptionnelles et pressantes (émotion, excitations douloureuses, anémie cérébrale, asphyxie, choc, injections intraveineuses de certains poisons...) ; par contre, ils contestent encore que l'hormone soit normalement déversée dans la circulation en assez grande quantité pour jouer un rôle physiologique de tous les instants et participer notamment à l'entretien du tonus cardio-vasculaire. Les citations suivantes précisent bien cet état d'esprit :

« La sécrétion interne des capsules n'exerce aucune action sur la tonicité artérielle... L'action des capsules surrénales sur la pression sanguine, au lieu d'être continue, serait seulement éventuelle » (L. Camus et J.-P. Langlois) (2).

« L'excrétion d'adrénaline dans la circulation ne peut être regardée comme un facteur du maintien de la pression artérielle. » (Sw. Vincent) (3).

« La théorie du tonus est sans base expérimentale valable. » (Cannon) (4).

« L'action la plus caractéristique de l'adrénaline — l'action hypertensive — ne peut être considérée en toute certitude comme une fonction normalement exercée par la sécrétion que déversent continuellement les capsules dans la circulation générale. » (Pende) (5).

« Il est peu probable que le passage de l'adrénaline dans le sang se fasse toujours à dose suffisante pour élever de façon appréciable le tonus des vaisseaux sanguins. » (Schafer) (6).

« Les quantités d'adrénaline livrées par les surrénales, à l'état de repos, sont sans action sur la pression sanguine. » (P. Trendelenburg) (7).

(1) Edg. Zunz et J. La Barre. Action des rayons X sur l'adrénalinémie. *Bull. de l'Ac. roy. de Médecine de Belgique*, 30 octobre 1926, pp. 649-669.

(2) L. Camus et J.-P. Langlois, Sécrétion surrénale et pression sanguine, *C. R. Soc. Biol.*, 1900, t. 52, p. 210.

(3) Sw. Vincent, Recent views as to the function of the adrenal bodies, *Endocrinology*, 1917, t. 1, p. 145.

(4) Cannon, Studies on the conditions activity in endocrinine glands..., *Am. Journ. of Physiol.*, 1919, t. 50, p 428.

(5) Pende, Endocrinologia, *Milano*, 1920, t. I, p. 309.

(6) Schafer, The endocrine Organs, 2e éd., part. I, 1924, p 152.

(7) P. Trendelenburg, Die Adrenalinsekretion unter normalen und gestörten Bedingungen, *Ergebn. d. Physiol.*, t. 21, 2e partie, p. 535.

« L'existence d'une adrénalinémie physiologique et de son rôle dans le maintien du tonus artériel n'est pas démontrée. » (Pachon) (1).

« Dans le sang veineux surrénal normal recueilli tel, sans que l'animal ait subi d'excitation nerveuse d'aucune sorte, on ne décèle pas d'adrénaline... à dose physiologiquement active. » (Gley) (2).

« L'adrénaline surrénale n'est pas indispensable au maintien de la pression artérielle. Celle-ci ne baisse que très tard après la capsulectomie bilatérale ; d'ailleurs, elle reste normale chez les chiens sans médullaire surrénale. Peut-être joue-t-elle un rôle dans les cas d'hypotension... » (Houssay) (3).

Les négateurs de l'adrénalinémie physiologique fondent essentiellement leur opinion sur les deux constatations suivantes : 1° il arrive parfois que la pression artérielle conserve sa valeur normale dans les premières heures qui suivent l'ablation bilatérale des capsules ; 2° c'est en vain qu'on recherche l'adrénaline *dans le sang artériel* par les procédés chimiques, colorimétriques ou biologiques les plus sensibles. Les résultats positifs obtenus par Battelli, O.-B. Meyer, Frenkel, Trendelenburg... ne méritent guère crédit, les recherches déjà anciennes de ces auteurs ayant porté sur le sérum, qui contient, comme on sait, des substances vaso-constrictives libérées pendant la coagulation (O' Connor). A mesure qu'on perfectionne les techniques, le taux attribué à l'adrénalinémie tend vers zéro (Hoskins) (4).

Ces faits n'entraînent pas la conviction, car ils sont passibles d'une autre interprétation que celle qu'on leur donne. Le maintien de la pression artérielle à son niveau physiologique, chez certains animaux surrénalectomisés, n'implique point que l'adrénaline n'ait aucun rôle à jouer normalement dans l'entretien du tonus cardio-vasculaire, mais montre simplement que son déficit peut être compensé, masqué par l'intervention de mécanismes vicariants à déterminer (organes chromaffines, système nerveux sympathique).

Quant aux recherches où l'on ne parvient pas à déceler l'adrénaline dans le sang artériel, leur échec s'explique mieux encore par l'insuffisance des moyens d'investigation mis en œuvre que par l'absence de l'hormone.

Cette réserve se fonde, en fait, sur les expériences de Pio Marfori (3). L'auteur injecte à un chien de poids moyen $1/10^{e}$ de milligramme d'adré-

(1) Pachon, Considérations physiologiques sur les rapports fonctionnels du sympathique et des glandes endocrines, *Rapport présenté au Congrès français de médecine*, 29 sept. 1923, p. 309.

(2) E. Gley, Aperçu sur l'état actuel de la question de la sécrétion surrénale d'adrénaline, *Rev. de Path. comparée et d'Hyg. générale*, 5 fév. 1925, n° 270, p. 105.

(3) B.-A. Houssay, Le rôle physiologique de l'adrénaline, *Presse médicale*, 21 fév. 1925, p. 235.

(4) Hoskins, The relations of the adrenal glands to the circulation of the blood, *Endocrinology*, 1917, t. 1, p. 293.

(5) Pio Marfori, E' l'adrenalina un Ormone ? *Arch. int. de Pharmacod. et de Thérap.*, 1921, t. 13, pp. 137-149.

naline par voie intraveineuse. Au moment où l'hypertension atteint sa valeur maxima, il prélève 30 centimètres cubes de sang artériel. Or, cet échantillon, introduit aussitôt dans la circulation d'un second chien réactif, ne provoque aucune hypertension. Voici donc un résultat qui conduirait à nier l'existence d'une adrénalinémie cependant avérée. Des constatations analogues ont été faites par Tournade (1).

Puisqu'on ne peut, par des recherches directes, décider si l'hormone existe ou non dans le sang, force est d'aborder le problème de façon détournée : *on l'a finalement résolu au moyen d'expériences où l'adrénalinémie* — tour à tour supprimée ou rétablie, selon qu'on entrave ou permet l'apport du sang veineux capsulaire dans la circulation générale — *fait la preuve de son existence par le rôle même qu'on lui voit jouer.*

L'adrénalinémie physiologique et le tonus cardio-vasculaire. — Strehl et Weiss (2), les premiers, ont entrepris d'étudier si l'adrénaline exerce quelque action cardio-vasculaire *au taux où elle est normalement sécrétée.* Chez un lapin, dont ils ont tout d'abord extirpé une surrénale, les auteurs pincent la veine de l'autre glande : ils observent dans nombre de cas une chute notable de la pression. Puis, quand ils lèvent l'obstacle et rétablissent le cours du sang efférent capsulaire, ils voient la pression remonter à la normale. Malheureusement ces résultats n'ont pu être confirmés par les divers physiologistes qui ont refait l'expérience (Young et Lehmann (3), Kahn (4), Asher (5), Hoskins et Mc Clure (6), Gley et Quinquaud (7)...). Après la ligature ou le pincement des veines, l'hypotension artérielle fait le plus souvent défaut. Quand elle se montre, il est possible qu'elle dépende d'un réflexe dépresseur, par excitation des nerfs péricapsulaires (Kahn).

Les expériences de Tournade et Chabrol, par contre, ont fourni des preuve positives, difficilement récusables, du rôle cardio- et angiotonique que remplit constamment l'adrénaline, si petite qu'en soit la quantité déversée dans le sang par les surrénales en dehors de toute stimulation artificielle.

(1) A. Tournade, Existe-t-il une adrénalinémie physiologique ? *Journ. de méd. et de Chir. de l'Afrique du Nord*, février 1922, pp. 57-66.

(2) Strehl et Weiss, Beiträge zur Physiologie der Nebenniere, *Pflüger's Arch.* 1901, t. 96, p. 107

(3) Young et Lehmann, Internal secretion of the suprarenals, *Proc. of the physiol. Society in Journ. of Physiol.*, 1908, t. 37, p. LIV.

(4) Kahn, Zur Frage des inneren Sekretion chromaffinen Gewebes, *Pflüger's Arch.*, 1909, t. 128, p. 519.

(5) Asher, Die innere Sekretion der Nebennieren und deren Innervation, *Zeitschr. f. Biol.*, 1912, t. 58, p. 274.

(6) Hoskins et Mc Clure, The relation of the adrenal glands to blood pressure, *Am. Journ. of Physiol.*, 1912, t. 30, p. 192.

(7) Gley et Quinquaud, La sécrétion surrénale d'adrénaline n'est pas nécessaire au maintien de la pression artérielle, *C. R. Soc. Biol.*, 15 nov. 1919, t. 82, p. 1175.

Les auteurs utilisent encore ici leur procédé d'anastomose veineuse surrénalo-jugulaire (ou surrénalo-rénale) entre deux chiens. Les faits qu'ils ont recueillis se classent logiquement en cinq séries. Voici en quels termes ils les rapportent :

« *1re série.* — Nous privons tout d'abord un chien de ses capsules surrénales et nous observons qu'il présente, après un délai de deux à six

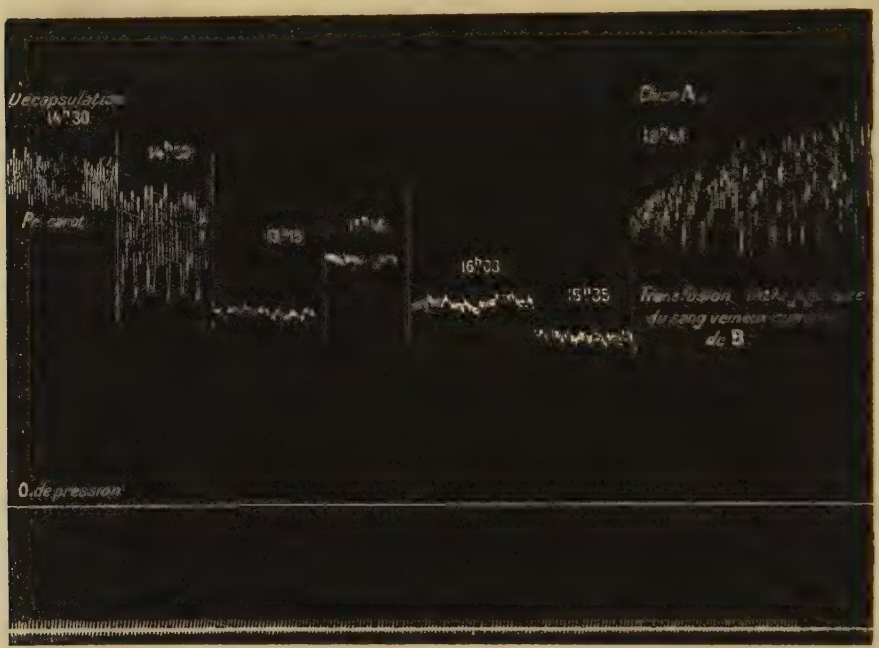


Fig. 21. — *Anastomose veineuse surrénalo-jugulaire* (Exp. du 2 février 1922)

Chute progressive de la pression artérielle du chien A après décapsulation bilatérale. Relèvement de la pression de ce même sujet A quand on lui transfuse le sang veineux surrénal de son congénère B.

heures, une hypotension artérielle marquée. Nous restituons alors à ce sujet la sécrétion interne dont il a été privé, en abouchant sa jugulaire à la veine surrénale d'un congénère et, en quelques minutes, nous constatons que sa pression artérielle se relève (1).

A deux reprises, il nous a été donné d'observer ce fait de façon plus saisissante encore (2). Au moment où nous nous proposions de lui assu-

(1) A. Tournade et M. Chabrol, Influence de la décapsulation totale, puis de la transfusion de sang veineux surrénal sur la pression artérielle ; réalité d'une sécrétion d'adrénaline en dehors de toute excitation artificielle du nerf splanchnique, *C. R. Soc. Biol.*, 29 avril 1922, t. 86, p. 840.

(2) A. Tournade et M. Chabrol. Reviviscence d'un chien décapsulé par transfusion de sang veineux surrénal, *C. R. Soc. Biol.*, 29 avril 1922, t. 86, p. 842.

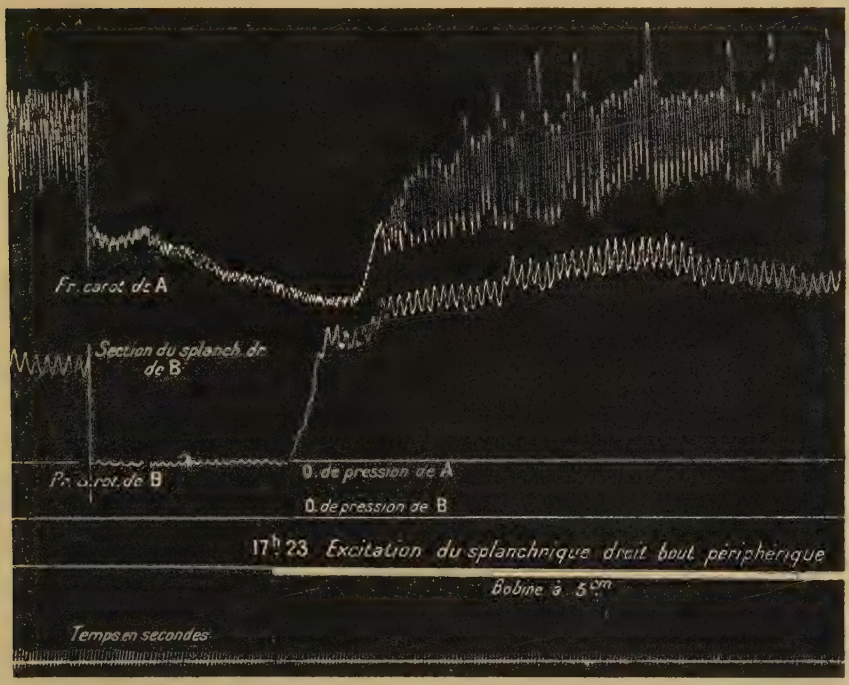

Fr. carot. de A
Section du splanch. dr. de B
Fr. carot. de B
O. de pression de A
O. de pression de B
17h 23 Excitation du splanchnique droit bout périphérique
Bobine à 5cm
Temps en secondes

Fig. 22. — *Anastomose veineuse surrénalo-jugulaire* (Exp. du 2 février 1922, *suite*).

La transfusion du sang veineux surrénal de B perd son action tonique cardio-vasculaire, chez A, après section, chez B, du splanchnique attenant à la surrénale en jeu. Elle manifeste de nouveau ses effets lorsqu'on excite le bout périphérique du splanchnique sectionné.

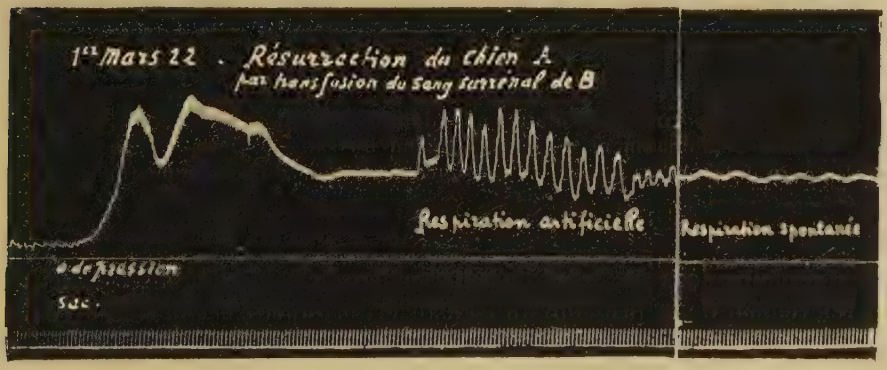

1er Mars 22 . Résurrection du chien A
par transfusion du sang surrénal de B
Respiration artificielle
Respiration spontanée
de pression

Fig. 23. — *Anastomose veineuse surrénalo-jugulaire.*

Au moment où l'anastomose est établie, le chien A (décapsulé depuis plus de quatre heures) vient de mourir. On lui transfuse néanmoins le sang efférent surrénal fourni par son congénère B. Au bout de quelque 30 à 40 secondes ce chien A revient à la vie. Le tracé est pris à l'instant même où les premiers battements cardiaques reparaissent.

rer le bénéfice de la transfusion, le chien décapsulé mourut ; son cœur était arrêté, sa pression tombée à zéro. L'apport du sang surrénal cependant ranima le sujet, opéra sa résurrection : le cœur se reprit à battre, tandis que la pression remontait à un niveau sans doute faible, mais compatible avec la survie. De telles constatations imposent la conviction que le sang surrénal contient bien normalement une quantité d'adrénaline susceptible de jouer un rôle physiologique.

2e série. — On établit une anastomose veineuse surrénalo-jugulaire entre un chien préalablement décapsulé, — de ce fait en hypotension

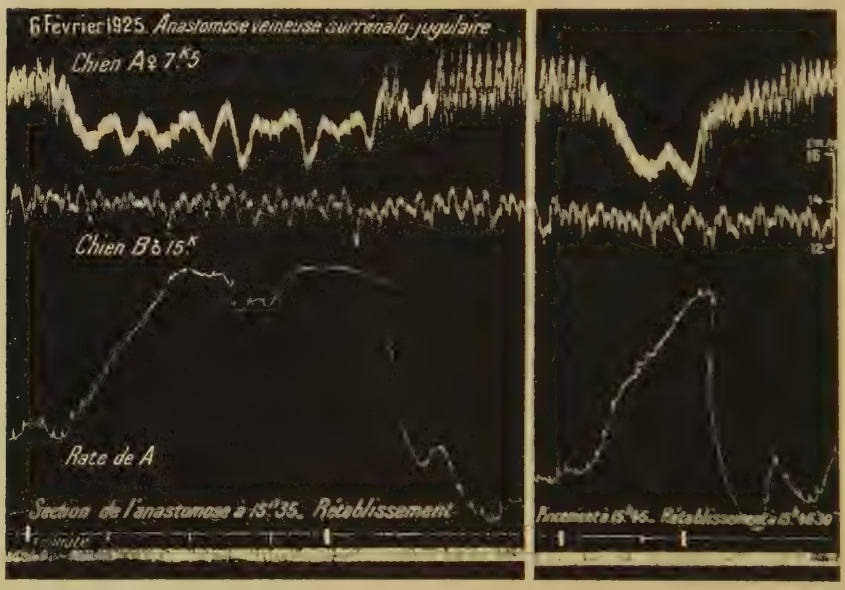

6 Février 1925. Anastomose veineuse surrénalo-jugulaire
Chien A ♀ 7ᵏ5
Chien B ♂ 15ᵏ
Rate de A
Section de l'anastomose à 15h35. Rétablissement

Fig. 24. — *Anastomose veineuse surrénalo-jugulaire.*

A 15 h. 35, effets cardio-vasculaires chez le transfusé A, décapsulé, de l'interruption, puis du rétablissement de la transfusion du sang veineux surrénal fourni par B ; à 15 h. 45, effets identiques du pincement, puis du relâchement de l'anastomose.

plus ou moins accusée, — et un autre chien de poids double. On assiste au relèvement de la pression du transfusé. Jusqu'ici c'est la simple répétition de l'expérience précédente. On sectionne alors l'anastomose ; puis, au bout de quelques minutes, on la rétablit, afin de découvrir les effets qu'entraînent tour à tour le déficit et la restauration de l'adrénalinémie chez le sujet réactif. Le déficit se juge très rapidement, en quelque trente secondes, par une chute de pression de 2 à 3 centimètres de Hg, par une accélération du rythme et une réduction d'amplitude des oscillations cardiaques, par une augmentation du volume splénique. La restaura-

tion se marque en moins d'une minute par les phénomènes exactement inverses : relèvement de la pression à sa valeur initiale, exagération de la force et ralentissement de la fréquence des battements du cœur, resserrement brusque de la rate.

Il semble évident que l'adrénalinémie d'emprunt du transfusé — *donc l'adrénalinémie physiologique du donneur* — joue un rôle cardio et angiotonique (1).

La conclusion n'est cependant légitime que si l'on a soin d'écarter le résultat des épreuves tentées en fin d'expérience. Subissant une saignée modérée mais continue, le donneur (même pourvu de son autre capsule) présente, tôt ou tard, une hypotension progressive contre laquelle il réagit en intensifiant sa sécrétion surrénale, *au profit du transfusé*. Celui-ci ne présente donc une adrénalinémie vraiment physiologique qu'autant que *la pression du donneur est elle-même normale*. Les épreuves d'interruption et de rétablissement de l'anastomose, faites lorsque cette condition est réalisée, restent d'ailleurs tout à fait significatives (fig. 24).

On peut interrompre, puis rétablir la transfusion plus simplement en pinçant l'anastomose, qu'on relâche au bout d'une ou deux minutes. Les résultats sont sensiblement les mêmes que précédemment. Ce mode opératoire n'est pas cependant à l'abri de la critique. Au moment où on rétablit le cours du sang dans l'anastomose, le transfusé reçoit d'un seul coup toute l'adrénaline sécrétée par le donneur pendant la durée du pincement. L'adrénalinémie qu'il présente n'est plus la reproduction, mais l'exagération, pour quelques secondes, du phénomène physiologique.

3e série. — Nous avons vu précédemment que diverses agressions infligées au donneur (excitation faible du bout central du vague, hypertension par injection intraveineuse de sang ou de sérum ou encore d'adrénaline, excitation centrifuge du splanchnique opposé à la glande dont le sang veineux est transfusé, injection de chloralose) entraînent, par inhibition ou paralysie temporaire de la sécrétion surrénale, des signes manifestes d'*hypoadrénalinémie* chez le chien réactif (fig. 7, 16, 20). On peut invoquer ces résultats comme preuves de l'adrénalinémie physiologique, qui ne saurait évidemment se réduire, si elle n'existait pas !

4e série. — Quand on coupe, chez le donneur, le nerf splanchnique correspondant à la surrénale dont la veine est abouchée à la jugulaire du transfusé, ce dernier (qui bien entendu est décapsulé) se comporte comme s'il venait de subir la section de l'anastomose : sa pression s'abaisse, sa rate se dilate. La splanchnicotomie tarit donc une sécrétion surrénale normalement efficiente (fig. 6 et 22).

(1) A. Tournade et M. Chabrol, Réalité de l'adrénalinémie physiologique. Sa fonction cardio et angiotonique, *C. R. Soc. Biol.*, 27 février 1925, t. 92, p. 587.

5e série. — L'excitation tonique qui suit la voie des splanchniques et qui entretient la sécrétion des surrénales implique un état d'activité permanente des centres adrénalino-sécréteurs. Et c'est bien ce que confirme l'expérience. Lorsque deux chiens sont reliés par une anastomose veineuse surrénalo-jugulaire, il suffit de cocaïniser le bulbe du donneur pour voir se dérouler, chez le transfusé décapsulé, l'ensemble des modifications circulatoires qu'engendre la section de l'anastomose ou des splanchniques (1) ».

*
* *

L'adrénalinémie physiologique, *jugée à ses effets cardio-vasculaires*, paraît donc hors de contestation. Cependant Gley et Quinquaud doutent encore de son existence en se fondant sur les expériences suivantes :

« Sur un chien, écrivent-ils, on lie à son embouchure dans la veine cave le tronc veineux lombo-surrénal d'un côté, on introduit une canule dans le bout lombaire et on recueille par cette canule le sang qui s'écoule de la surrénale. On note exactement le temps nécessaire pour obtenir une quantité donnée de sang, et cette quantité on la réinjecte au même animal dans le même temps, au même niveau, c'est-à-dire dans une veine rénale. » Les réinjections de sang surrénal, faites dans ces conditions, ne déterminent aucune modification de la pression artérielle. C'est encore le même résultat négatif qu'on observe si le sang surrénal est réinjecté au sujet qui l'a fourni « non plus dans le même temps, mais en moitié moins de temps ou beaucoup moins encore, de façon à compenser si possible, par la rapidité du débit, la faible concentration supposée de l'adrénaline. Force est de conclure que dans le sang veineux surrénal normal, recueilli tel, sans que l'animal ait subi d'excitation nerveuse d'aucune sorte, on ne décèle pas d'adrénaline... Mais entendons-nous bien, ce que nous soutenons, ce n'est pas qu'il n'y a pas d'adrénaline dans le sang de la veine surrénale, c'est qu'on n'en trouve pas à dose physiologique active (2). »

Ces conclusions ont rouvert un débat près de se clore.

Forts des résultats de leurs recherches antérieures, Tournade et Chabrol (3) ont d'abord formulé deux remarques :

1° Dans les expériences de Gley et Quinquaud, l'adrénalinémie ne

(1) A. Tournade, M. Chabrol et P.-E. Wagner. Action dépressive de la cocaïnisation bulbaire sur l'adrénalino-sécrétion et l'adrénalinémie physiologique, *C. R. Soc. Biol.*, 20 juin 1925, t. 93, p. 160.

(2) E. Gley, Aperçu sur l'état actuel de la question de la sécrétion surrénale d'adrénaline, *Rev. de path. comparée et d'hyg. gén.*, n° 270, 5 février 1925, p. 32-33.

(3) A. Tournade et M. Chabrol, Démonstration de l'adrénalinémie physiologique par la méthode même de E. Gley et Quinquaud. *C. R. Soc. Biol.*, 1925, t. 92, p. 1041.

retrouve que trop peu de temps sa valeur normale pour provoquer des manifestations cardio-vasculaires bien accusées. Sans doute, c'est à dose fort minime que la surrénale déverse son adrénaline dans la circulation, *mais c'est de façon continue*. La réinjection du sang veineux de la glande, dans les délais mêmes où on l'a recueilli, ne respecte qu'un des carac-

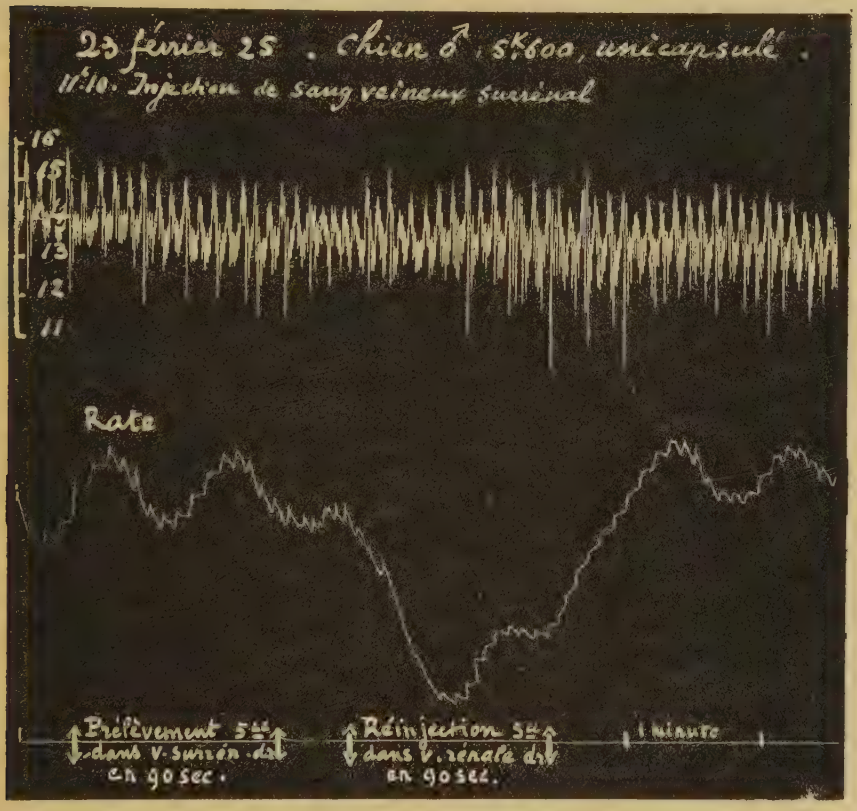


Fig. 25. — *Réinjection du sang veineux surrénal dans les délais mêmes de sa récolte.*

Le chien est encore pourvu d'une capsule, la gauche. La réinjection dans la veine rénale du sang provenant de la capsule droite n'exerce aucun effet sur la pression, mais détermine la contraction de la rate.

tères de cette sécrétion, le *taux*, non la *durée*. Il paraît *a priori* douteux que le même débit physiologique d'adrénaline puisse engendrer les mêmes effets, qu'il soit maintenu quelques secondes, ou indéfiniment.

2° D'autre part, E. Gley et Alf. Quinquaud font leurs expériences sur des chiens pourvus encore d'une capsule surrénale intacte. L'adrénalinémie de tels sujets n'est donc pas tombée à zéro, mais seulement diminuée

de moitié quand on se propose de la relever, un instant, à son taux physiologique par l'injection du sang veineux de l'autre glande : elle oscille dans une marge réduite, entre un plus ou moins et non entre un tout ou rien. C'est sans doute une nouvelle raison pour qu'elle s'objective par des réactions atténuées.

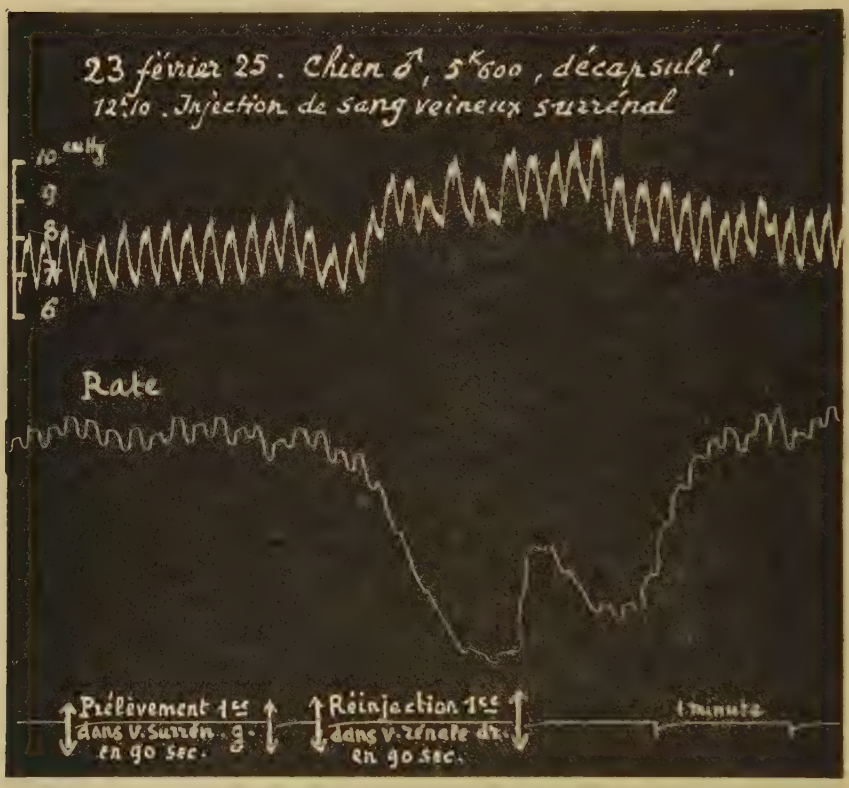


Fig. 26. — *Réinjection du sang veineux surrénal dans les délais mêmes de sa récolte.*

Le chien est décapsulé à droite. Effets hypertenseurs et spléno-constricteurs de l'injection, dans la veine rénale droite, du sang qu'on vient de prélever dans la veine surrénale gauche.

S'inspirant de ces réflexions, Tournade et Chabrol ont alors repris les expériences en cause, en ayant soin :

a) De les exécuter chaque fois, sur un même chien, *avant et après ablation de la seconde surrénale* (celle dont on recueille le sang étant déjà exclue de la circulation) ;

b) De juger du relèvement éventuel de l'adrénalinémie chez le chien injecté, non seulement d'après l'évolution de la courbe de pression arté-

rielle, mais aussi d'après les indications de l'oncographie rénale ou splénique.

Et ils ont constaté qu'il est possible, dans ces conditions, d'obtenir de la réinjection intraveineuse du sang efférent surrénal « à dose physiologique » des effets adrénaliniques évidents : une contraction nette de la

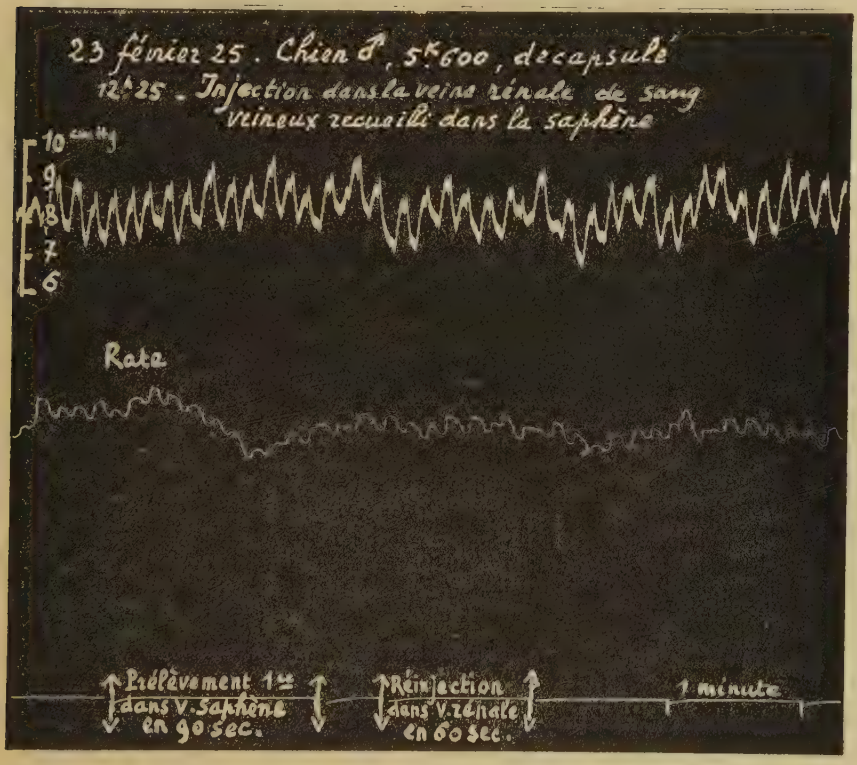


Fig. 27. — *Réinjection du sang veineux provenant de la saphène dans les délais mêmes de sa récolte.*

Effets cardio-vasculaires et spléno-constricteurs nuls.

rate, sans modification appréciable de la pression artérielle, si l'animal est encore unicapsulé ; une contraction marquée de la rate et une hypertension notable, lorsque ce même sujet est privé de ses surrénales. Le sang veineux provenant de la saphène se montre, par contre, sans action.

En résumé, l'expérience de E. Gley et Alf. Quinquaud, loin d'infirmer l'existence de l'adrénalinémie physiologique, peut en fournir une nouvelle démonstration. Il suffit de la pratiquer sur un chien décapsulé. Les réactions cardio-vasculaires qu'on observe alors prouvent que l'hormone surrénale, déversée dans le sang par une glande normalement innervée,

en dehors de toute excitation artificielle, est bien en quantité suffisante pour jouer un rôle physiologique (1).

L'adrénalinémie et la glycémie. — L'adrénaline participe-t-elle à d'autres fonctions qu'à l'entretien de la pression artérielle ? N'intervient-elle pas aussi dans la régulation du taux sucré sanguin ?

L'hypoglycémie qui suit la décapsulation, l'hyperglycémie qui apparaît après injection d'extrait surrénal ou d'adrénaline sont ordinairement invoquées comme preuves d'un tel rôle. Ces deux arguments n'ont pas cependant une valeur péremptoire. On objecte que la diminution du sucre circulant, chez l'animal privé de ses surrénales, résulte peut-être simplement de la grave atteinte de l'état général. Quant aux effets hyperglycémiques des injections d'adrénaline, ils n'impliquent pas que l'hormone, au taux où elle est sécrétée, affecte réellement le métabolisme hydrocarboné.

Houssay et Molinelli (2), utilisant la méthode de l'anastomose veineuse surrénalo-jugulaire, en ont obtenu des résultats fort intéressants. Ils ont d'abord établi (comme on l'a vu plus haut) que si l'on pique ou excite électriquement le bulbe du chien donneur on observe très souvent de l'hyperglycémie chez le chien transfusé. Mais leurs expériences les plus suggestives ont été faites en provoquant, par injection d'insuline, l'hypoglycémie chez le donneur. Le taux du sucre sanguin du transfusé s'est alors élevé fortement sept fois sur huit. Par contre, cette augmentation a manqué dans deux circonstances : lorsque le donneur ne présentait pas d'hypoglycémie (du fait qu'il recevait une injection intraveineuse de glycose) ; lorsque la surrénale attenant à l'anastomose avait été préalablement énervée. Et les auteurs de conclure : « Les centres nerveux sont mis en action directement ou indirectement par une influence nutritive humorale, l'hypoglycémie, qui provoque par la voie des nerfs splanchniques une libération d'adrénaline et fait ainsi remonter la glycémie ».

Tournade et Chabrol (3) avaient antérieurement signalé que l'hypoglycémie consécutive à la décapsulation tend à se corriger sous l'influence d'une transfusion prolongée de sang veineux surrénal. Houssay et Molinelli ont retrouvé le même fait (4).

(1) E. Gley et Alf. Quinquaud reprenant leurs expériences sur le chien unidécapsulé, ont maintenu leurs premières conclusions : le sang veineux surrénal ne contient pas assez d'adrénaline, à l'état normal, pour produire un effet sur la pression artérielle, *C. R. Soc. Biol.*, 12 déc. 1925, t. 93, pp. 1577-1579.

(2) Houssay, Le rôle physiologique de l'adrénaline, *Pr. Méd.*, 21 février 1925, p. 235.

(3) Tournade, Hyperadrénalinémie expérimentale et adrénalinémie physiologique. *Communication au XVIIe Congrès français de Médecine*, Bordeaux, 29 sept. 1923 et *Journ. de Médecine et de Chirurgie de l'Afrique du Nord*, février 1924, pp. 62 et 64.

(4) Molinelli, Influence de l'adrénalinémie normale sur la pression artérielle et la glycémie. *C. R. Soc. Biol.*, 10 juin 1926, t. 95, p. 1084.

Toutes ces expériences montrent bien que l'hormone déversée continuellement par les surrénales exerce une action tonique sur la circulation et la glycémie : il existe une adrénalinémie physiologique, *sa réalité se déduit de son efficacité.*

L'adrénalinémie physiologique et le tonus de la musculature digestive. — Les deux rôles principaux que nous venons de reconnaître à l'adrénaline circulante ne sont assurément pas les seuls dont s'acquitte l'hormone. Par exemple, il est certain qu'elle exerce une action modératrice sur la musculature digestive.

Depuis les expériences de Boruttau, confirmées par nombre de physiologistes, nous savons que l'extrait surrénal (ou son principe actif) injecté dans les veines, provoque l'inhibition intestinale. Cet effet s'obtient même avec des doses infimes, incapables de modifier la pression artérielle. D'où Hoskins avait conclu qu'une adrénalinémie efficiente ne saurait normalement exister, puisque c'est au prix d'une paralysie de l'intestin qu'elle contribuerait à l'entretien du tonus cardio-vasculaire (1). Mais cette argumentation par l'absurde, si ingénieuse qu'elle paraisse tout d'abord, ne saurait prévaloir contre les faits.

Tournade et Chabrol ont repris l'examen de la question au moyen de leur expérience d'anastomose veineuse surrénalo-jugulaire (2). Le chien A, décapsulé, reçoit de son congénère B le sang efférent d'une surrénale en fonctionne-

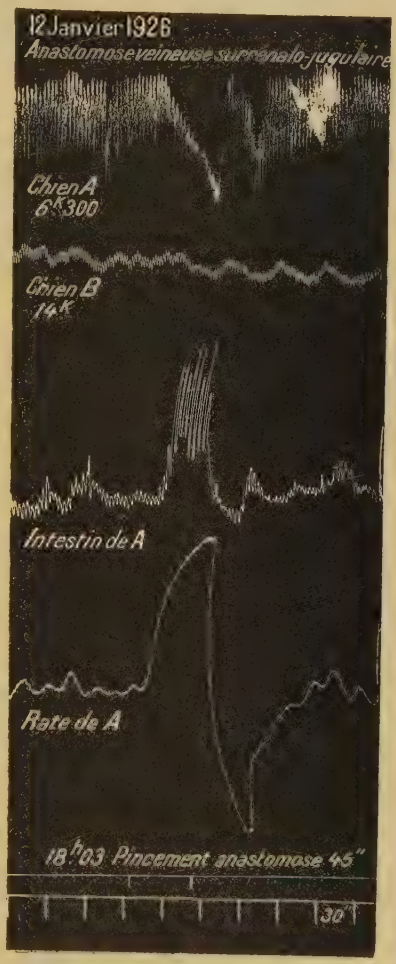


Fig. 28. — *Anastomose veineuse surrénalo-jugulaire.*

Pincement de l'anastomose pendant 30 secondes. Pas de modification de pression chez le donneur B. Mais la suspension de l'apport d'adrénaline détermine chez le transfusé A : une chute de pression, la dilatation de la rate, l'exagération du tonus et des mouvements de l'intestin.

(1) Hoskins. The relations of the adrenal glands to the circulation of the blood. *Endocrinology*, 1917, t. 1, p. 293. — Hoskins et Mc Cluse. The comparative sensitiveness of blood pressure and intestinal peristalsis to epinephrin, *Am. Journ. of Physiol*, t. 31, pp. 59-63.

(2) A. Tournade, M. Chabrol et Juliette Perrin-Terrin. L'adrénalinémie physiologique n'existerait-elle qu'au prix d'une paralysie intestinale ? *C. R. Soc. Biol.*, 19 avril 1926, t. 94, p. 1171 et Juliette Perrin-Terrin. Contribution à l'étude de l'innervation extrinsèque de l'intestin grêle. *Thèse Fac. Méd. Alger*, 1926.

ment physiologique. L'adrénalinémie d'emprunt du transfusé peut être supprimée ou restaurée à volonté par la section, puis le raccord de l'anastomose. Nous avons vu l'effet de ces manœuvres inverses sur la pression artérielle, le cœur, la rate du transfusé A, tour à tour privé et pourvu d'adrénaline. Si on a soin d'enregistrer en outre, chez ce même animal A, les mouvements du duodénum, on constate leur exagération quand on suspend la transfusion, leur retour au degré initial quand on la rétablit (fig. 28).

Donc, en plus du rôle cardio et angio-tonique qu'elle remplit, la sécrétion interne surrénale normale modère le muscle moteur intestinal : elle en réduit le tonus et les contractions ; mais on ne saurait dire qu'elle le paralyse, comme le préjugeait à tort Hoskins.

L'adrénalinémie physiologique et le sympathique. — Si diverses que soient les actions attribuables à l'adrénaline présente dans le sang, elles se ramènent en définitive à une seule : l'*excitation des terminaisons sympathiques*. Nous avons déjà donné les arguments qui plaident en faveur de cette interprétation. Il serait superflu d'y revenir s'il ne restait un point à préciser : quelles sont les relations de dépendance réciproque qu'affectent le système nerveux végétatif et son hormone ?

Deux opinions extrêmes ont été successivement soutenues :

1° L'adrénaline serait à ce point nécessaire que son déficit compromettrait irrémédiablement le fonctionnement du sympathique. A. Mayer, puis Landau, Kahn, Borberg... ont annoncé qu'en l'absence de surrénales, la piqûre bulbaire n'avait plus d'effet diabétique ; — Negrin y Lopez et Hernandez Guerra ont soutenu que cette même agression (qui détermine d'ordinaire une hypertension considérable, surtout si l'animal est atropiné ou vagotomisé), engendrait, au contraire, une chute de pression chez le sujet préalablement surrénalectomisé ; — Starkenstein a publié que l'asphyxie, l'empoisonnement par l'oxyde de carbone ou le gaz d'éclairage n'entraînait hyperglycémie et glycosurie que chez les animaux à surrénales intactes ; — Gautrelet et Thomas, de leur côté, expérimentant sur le chien décapsulé déjà depuis plusieurs heures, n'ont pu obtenir de l'excitation du splanchnique ni glycosurie, ni hypertension. Bien plus, c'est le sympathique tout entier, exploré dans ses diverses branches de distribution, qui semblait avoir perdu son excitabilité.

Ces faits, qui privaient le système nerveux végétatif de ses fonctions les mieux établies et lui déniaient toute indépendance fonctionnelle au profit de l'adrénaline, devaient provoquer un sévère contrôle. De l'épreuve, ils sortirent infirmés et le rôle de l'hormone en parut compromis. De divers côtés on montra que, chez les animaux décapsulés ou à veines surrénales liées, la piqûre bulbaire conserve assez souvent ses effets glycosuriques (Wertheimer et Battez, Quinquaud) et hyperglycémiques (Freund et Marchand, Stewart et Rogoff), son action hypertensive (Combemale) ; — que l'asphyxie provoque encore glycosurie (Stewart et Rogoff) et hypertension (Gley et Quinquaud) ; — que l'excitation centrifuge du

splanchnique détermine toujours de la vaso-constriction (Gley et Quinquaud, Combemale). Bref, le sympathique dans ses divers territoires conserve son excitabilité plusieurs heures après la surrénalectomie ou le pincement des veines surrénales.

L'échec des précédents auteurs tenait : ou bien à une lésion méconnue du splanchnique au cours de l'extirpation, toujours délicate, de la glande (Gley) ; ou bien à l'état de dépression de l'animal décapsulé, déjà moribond au moment où on interrogeait ses fonctions nerveuses.

Les résultats positifs obtenus ne pouvaient, en tous cas, manquer de prévaloir sur les insuccès expérimentaux et l'indépendance fonctionnelle du système sympathique se trouvait, par eux, rétablie.

2° Mais on alla plus loin et la réaction, à son tour, passa la mesure. C'est l'intervention physiologique, occasionnelle ou continue, de l'adrénaline sur le tonus cardio-vasculaire et le taux glycémique, c'est la réalité même de l'adrénalinémie qui furent contestées et niées. Le rôle accordé à l'hormone parut inutile, insuffisamment fondé ou démenti par l'expérience. Nous ne reproduirons pas ces objections que nous avons examinées ailleurs (1) et que réfute notre exposé précédent.

En résumé, le sympathique possède une autonomie qu'on ne peut lui contester. Toutefois, normalement, il ne joue pas seul mais en étroite synergie avec l'adrénaline. Il faut d'ailleurs souligner que, dans cette coopération fonctionnelle, le nerf assume le rôle directeur ; l'hormone, véritable « vassale », n'est en effet sécrétée que sur son ordre et n'agit que par son intermédiaire.

La notion, toute d'actualité, du transfert humoral de l'excitation s'illustre ici de son exemple le plus typique : le splanchnique délègue à une sécrétion interne le pouvoir de déclencher les diverses activités organiques qu'il sait régir lui-même directement ; si bien que, par ce procédé assurément économique, son action se renforce et gagne en étendue comme en durée.

(1) A. Tournade et M. Chabrol. L'adrénalinémie. *Rev. de Méd.*, 1923, p. 224-230.

V

LA CORTICO-SURRÉNALE GLANDE LIPOIDOGÈNE

Si, depuis les recherches d'ablation élective de Biedl, de Weehler et Sw. Vincent, de Houssay et Lewis (1), les fonctions du cortex nous apparaissent d'importance vitale, par contre nous sommes assez pauvrement documentés sur leur nature et leur mécanisme intime. Nous le sommes plus mal encore sur les relations qui doivent exister entre médullo- et cortico-surrénale. Le fusionnement, en un organe commun, de deux tissus si différents par leur origine et leur structure, implique entre eux une coopération physiologique certaine; nous n'imaginons même pas de quel ordre elle peut bien être (2).

Ce que nous connaissons du rôle du cortex nous a été enseigné surtout par les histologistes, les chimistes, les cliniciens. Les travaux de ces différents chercheurs nous présentent la cortico-surrénale comme une glande lipoïdogène et la plupart des fonctions qu'on lui prête comme une conséquence de cette activité sécrétoire fondamentale.

LES LIPOIDES DE LA CORTICO-SURRÉNALE : CARACTÈRES HISTOLOGIQUES ET CHIMIQUES

Les histologistes savent depuis longtemps que, dans toutes les classes de vertébrés, l'écorce surrénale (ou son équivalent le tissu interrénal) est constitué de cellules dont le protoplasma renferme quantité de grains ou de vésicules d'aspect graisseux. Signalés pour la première fois par Simon et Ecker (1846), ces grains ont été retrouvés depuis par tous les auteurs. On ne s'est préoccupé tout d'abord que de leur répartition topographique et de leur abondance relative selon les espèces animales considérées, jusqu'au jour où Brunn (en 1872) a soulevé la question de leur nature particulière. Il avait remarqué, qu'à l'inverse des graisses ordinaires, ils ne se dissolvent pas dans l'acide acétique et ne se colorent pas en noir par l'acide osmique. A son tour, Rabl constata que les grains corticaux, malgré fixation préalable par l'osmium, se dissolvent dans le chloroforme et

(1) Nous avons relaté ces recherches au chapitre de l'insuffisance surrénale expérimentale (v. p. 476).

(2) L'hypothèse du cortex sécrétant une pro-adrénaline, que mature et entrepose la médullaire, s'appuie sur des expériences sujettes à critiques et qui n'ont généralement pas trouvé crédit (v. p. 251).

(3) Pour tous détails consulter Biedl. *Innere Sekretion*, 2e éd., t. II, p. 49-64 (bibliographie).

l'essence de bergamotte. Kaiserling, en 1895, découvrit que ces corps apparaissent biréfringents à la lumière polarisée. Orgler acheva d'identifier les grains en question en leur reconnaissant les caractères suivants : solubilité nulle dans l'eau, médiocre dans l'alcool, très grande dans l'éther et le chloroforme ; résistance à l'action de la potasse, de l'acide acétique, de l'acide sulfurique concentré ; coloration rouge par le Soudan III (et perte alors de leur double réfringence) ; coloration gris noirâtre par l'acide osmique, s'intensifiant jusqu'au noir sous l'influence d'un traitement prolongé, selon la technique d'Altmann. L'anisotropie disparaît par l'action de l'acide osmique (et d'ailleurs par tout procédé de fixation et de durcissement), si bien que la lumière polarisée ne permet plus de distinguer ces grains de la graisse ordinaire. Toutefois une différence subsiste : contrairement aux corps gras, après imprégnation osmique ils sont encore solubles dans le xylol, le chloroforme, l'essence de bergamotte. En raison de tous ces caractères on doit considérer les grains de l'écorce surrénale comme constitués par des lipoïdes et Orgler les apparente à la myéline à cause de leur anisotropie, de leur réaction à l'acide osmique, de leur résistance à l'acide acétique et à la potasse.

Ces mêmes formations ont fait aussi, en France, l'objet d'études importantes et concordantes. Bernard et Bigart (1902) ont discerné dans les cellules du cortex deux sortes de graisses : après imprégnation à l'acide osmique, l'une se dissout dans le xylol, mais non l'autre. La graisse soluble, dite labile, est une lécithine. De son côté, Mulon a retrouvé, en examinant à la lumière polarisée des coupes fraîches de surrénales de cobayes, les caractères biréfringents des grains corticaux. Cet auteur a justement rappelé que Dareste, en 1866, avait décrit des corpuscules présentant les mêmes propriétés optiques dans l'œuf, dans les surrénales et d'autres tissus et que Dastre, en 1877, avait montré que ces substances biréfringentes s'identifient avec la lécithine.

Nous ne saurions mentionner tous les travaux parus sur ce sujet.

Tandis que les histologistes établissaient ainsi la richesse du cortex surrénal (et tout particulièrement de la zone fasciculée) en lipoïdes, les chimistes s'appliquaient à doser, séparer, individualiser ces substances.

Virchow, dès 1857, avait attiré l'attention sur la présence dans les surrénales d'une certaine « myéline » qu'il assimilait à la lécithine de Gobley. Alexander devait ensuite insister sur l'abondance de cette lécithine ; mais ses chiffres étaient trop forts, du fait qu'il les obtenait en multipliant la teneur en phosphore des extraits par le coefficient 8,8. Successivement, Marino-Zucco, Guarni retirèrent de la glande de la neurine, de l'acide glycéro-phosphorique ; Manasse de la jécorine ; Orgler du protargon ; Rosenheim et Tebb des acides gras variés, des phosphatides tels que la sphyngomyéline ; Adami et Aschoff, Chauffard et Grigaut de la cholestérine..., bref toute une série de lipoïdes, plus ou moins bien définis chimiquement, phosphorés ou non, associés encore en complexes ou réduits à leurs constituants.

Une analyse de Biedl indique bien leur abondance et leur multiplicité. Cet auteur, extrayant et séparant les lipoïdes de la surrénale de porc (par la méthode que Fränkel avait utilisée dans l'étude des lipoïdes du cerveau) a obtenu les chiffres suivants : eau 74,61 o/o, substances sèches 25,39 o/o dont 61,12 o/o sont des albuminoïdes et 38,88 o/o (soit plus du tiers) des lipoïdes et des substances extractives mal définies. Les lipoïdes extraits par l'acétone à froid, puis à chaud, représentent 60,1 o/o — ceux dissous par l'éther de pétrole 24,68 o/o — ceux qu'entraînent le benzol, l'alcool et l'éther 12,2 o/o. On voit qu'au total les lipoïdes présents dans les surrénales sont très divers. Mais celui qui prédomine paraît être la cholestérine et ses éthers (Aschoff, Chauffard, Guy Laroche et Grigaut). Ainsi, dans des capsules humaines, provenant de sujets morts brusquement d'accident, cette substance atteint le taux de 36,55 à 54,30 o/oo de substance fraîche. Ces chiffres font de la surrénale l'organe relativement le plus riche en cholestérine de tout le corps ; le cerveau lui-même n'en contenant que 25 o/oo (Chauffard et Grigaut).

DESTINÉE DES LIPOIDES DE LA CORTICO-SURRÉNALE

Ces lipoïdes qu'élabore le cortex surrénal, quel est leur sort ? Evoluent-ils sur place ou passent-ils dans le sang ?

Il semble bien qu'ils constituent, du moins pour une bonne part, les matériaux d'une véritable sécrétion interne. La preuve en a été fournie pour la cholestérine, qui, se prêtant à un dosage colorimétrique facile et suffisamment précis, peut être plus exactement suivie dans son évolution (1).

Un premier point à retenir, c'est la correspondance étroite qu'on note, au cours de certains états physiologiques et pathologiques, entre les variations de la cholestérine dans le sang et dans les surrénales. Le fait se vérifie à l'occasion d'une nourriture riche en graisse et lipoïdes (Grigaut et l'Huillier), chez la femelle pendant la gestation (Neumann et Hermann, Albrecht et Weltmann) et surtout au cours des maladies. Chauffard, Guy Laroche et Grigaut ont montré que la teneur en cholestérine des capsules surrénales chez des sujets morts d'affections diverses peut varier de 2 à 97 o/oo de substance fraîche. Or les chiffres inférieurs à 10 grammes correspondent au cas où l'on constate l'hypocholestérinémie ; les chiffres moyens appartiennent aux hépatiques et aux ictériques chez lesquels l'hypercholestérinémie est la règle, mais par le mécanisme de la rétention biliaire ; les chiffres élevés se rencontrent surtout dans les cas de néphrite chronique, d'hypertension artérielle, d'artério-sclérose chez des sujets qui souvent sont hypercholestérinémiques et porteurs de surrénales hypertrophiées ou adénomateuses.

(1) Grigaut. Le cycle de la cholestérine, Thèse Paris, 1913. Guy Laroche. Capsules surrénales et cholestérine, *Rev. franç. d'Endocrinologie*, 1923, t. 1, pp. 185-207.

Mais que signifie ce parallélisme? Que le cortex est un simple lieu de dépôt des lipoïdes à mesure qu'ils augmentent dans le sang (Landau, Aschoff, Mac Née) ou bien un centre de production et de sécrétion interne de ces substances?

La première hypothèse s'accorde mal, comme le remarquent Chauffard et ses élèves, avec le fait, signalé par eux, que, chez certains hépatiques, on trouve un excès de cholestérine dans le sang et non dans les surrénales (1).

La seconde au contraire se trouve étayée par les faits suivants :

a) Après décapsulation unilatérale, le taux de la cholestérinémie du chien opéré reste d'abord sans changement pendant trois ou quatre jours; puis augmente au point d'atteindre, la seconde semaine, le double ou le triple de sa valeur initiale; enfin revient à la normale vers le vingtième jour. Il s'agit là, vraisemblablement, d'une réaction compensatrice qui passe la mesure et qui doit être imputée à la surrénale épargnée : celle-ci, en effet, offre dans le même temps, au niveau de son cortex, les caractères cytologiques d'une hyperactivité sécrétoire (Troisier et Grigaut) (2).

b) Porak et Quinquaud, dosant la cholestérine dans le sang veineux capsulaire, ont reconnu qu'elle augmente après injection de saponine (mais non après excitation du splanchnique) (3). Les chiens et les lapins, objets d'une telle injection, présentent d'ailleurs une réaction de leur cortico-surrénale caractérisée par « l'amaigrissement des spongiocytes » et « la présence dans les capillaires de boules lipoïdes et de plaques grises (après osmium) lentement solubles dans le xylol » (Mulon et Porak) (4). Les deux données, chimiques et biologiques, se complètent donc et montrent que les cellules du cortex se déchargent de leur cholestérine dans le sang. D'ailleurs, dès 1902, Mulon, étudiant la corticale du cobaye, avait constaté dans les vaisseaux, accolées à l'endothélium, de petites gouttelettes très fines, douées d'affinités tinctoriales identiques à celles des cellules en bordure des capillaires (5).

(1) Fait analogue, Mouriquand et Leulier ont montré qu'au cours de l'avitaminose C, le taux de la cholestérine se réduit dans les surrénales, alors qu'il reste normal dans le sang (*C. R. Ac. Sc.*, 1925, t. 180, p. 1699 et t. 181, p. 434).

(2) Troisier et Grigaut. Contribution à l'étude de l'origine endocrine de la cholestérine sanguine. *Presse Méd.*, 1912, p. 1081.

(3) Porak et Quinquaud. Teneur du sang veineux surrénal en cholestérine dans diverses conditions expérimentales. *C. R. Soc. Biol.*, 1914, t. 77, p. 368.

(4) Mulon et Porak. Excrétion de cholestérine dans le sang par les cellules du cortex surrénal. *C. R. Soc. Biol.*, 1914, t. 77, p. 406.

(5) Nous devons signaler qu'à cette opinion communément admise s'oppose celle d'Abelous et Soula. Ces auteurs font de la surrénale un organe, non plus élaborateur, mais destructeur de la cholestérine. Comparant le pouvoir cholestérinogène de la rate à celui des autres organes, ils écrivent que seuls le foie et le tissu nerveux le possèdent et que les surrénales, la thyroïde, le rein, l'ovaire, les glandes génitales, le muscle en sont dépourvus (*C. R. Congrès de Physiologie*, Paris, 16-20 juillet 1920). On voit combien la question comporte encore d'incertitudes.

ROLES DE LA SÉCRÉTION LIPOIDIQUE DU CORTEX

Quelle est enfin la signification physiologique de cette sécrétion de lipoïdes par la cortico-surrénale? On estime qu'elle intervient non seulement dans la défense de l'organisme contre les poisons, mais aussi, et de façon essentielle, dans la nutrition des tissus.

A. — *ROLE DANS LA DÉFENSE DE L'ORGANISME*

Nous avons précédemment exposé sur quelles expériences Brown-Séquard, Abelous et Langlois, Albanèse, Gourfein, Oppenheim, Battelli, Asher, etc., se sont fondés pour attribuer aux surrénales une fonction antitoxique. Or, lorsqu'on expose un animal aux conditions les plus propres à intensifier, chez lui, les auto-intoxications fatigue musculaire (Bernard et Bigart, Bardier et Bonne, Mulon, Laignel-Lavastine), gestation (Guieysse, Mulon, Watrin), néphrectomie uni ou bilatérale (Dopter et Gouraud, Marrassini, Darré), intoxication biliaire expérimentale (Bernard et Bigart) etc.] ou encore lorsqu'on lui injecte des poisons, des alcaloïdes, des toxines, des agents microbiens de virulence atténuée (Pettit, Bernard et Bigart, Aubertin, Bogomolez) on observe d'ordinaire une hypertrophie localisée au cortex — et plus précisément à la zone fasciculée, dont les cellules se multiplient, augmentent de volume, se chargent de lipoïdes et accentuent ainsi leur aspect spongiocytaire. C'est du moins ce qu'on voit si l'agression toxique est modérée; car, intense, elle provoque au contraire des phénomènes d'épuisement et souvent, par surcroît, des lésions congestives, inflammatoires et dégénératives. Ces faits semblent bien désigner la substance corticale comme le substratum de la fonction antitoxique des surrénales.

Quant au mécanisme intime, histo-chimique, de la neutralisation des poisons, nous ne pouvons émettre à son sujet que des hypothèses. Les grains lipoïdiques joueraient le rôle de « condensateurs » des substances nocives. Le pigment que l'on observe dans la couche profonde de la corticale, — d'ailleurs en plus grande abondance au cours des toxi-infections, — représenterait le terme ultime de la réaction lipoïdo-toxique; produit inoffensif, parce qu'insoluble, il tomberait dans le sang lors de la destruction de la cellule pour être éliminé ou employé à un nouvel usage. En somme, c'est dans la zone corticale, où la graisse disparaît pour faire place au pigment, que la surrénale accomplirait sa fonction antitoxique, comme une sorte de rein d'accumulation, comparable à celui des mollusques (Mulon).

Puisque nous sommes dans le domaine de la spéculation, nous pouvons

ajouter que, d'après Löwenthal (1), le rôle antitoxique des lipoïdes expliquerait la constitution hétérogène de la surrénale : la corticale n'engloberait la médullaire qu'afin de la préserver de l'atteinte vulnérante des poisons. C'est encore là une vue de l'esprit que l'expérience n'a ni démentie, ni confirmée.

B. — *ROLE DANS LA NUTRITION GÉNÉRALE ET LE DÉVELOPPEMENT DE CERTAINS APPAREILS (SYSTÈME NERVEUX, GLANDES GÉNITALES).*

Il est très vraisemblable que la cortico-surrénale ne se borne pas à remplir un rôle de défense organique contre les poisons tant endogènes qu'exogènes, mais qu'elle intervient, en outre, dans la nutrition générale, comme productrice des lipoïdes nécessaires à l'économie. L'hypothèse est séduisante. Si l'on tient compte de la part essentielle que ces lipoïdes prennent à la constitution et au fonctionnement du protoplasma (plus précisément de l'appareil mitochondrial), on conçoit aisément, avec Sharpey-Schafer (2), que l'ablation du principal organe chargé de les élaborer doive entraîner rapidement la mort. Le rôle vital reconnu expérimentalement aux capsules surrénales pourrait bien s'expliquer ainsi. On objectera qu'après décapsulation bilatérale chez des lapins qui résistèrent à l'opération, Baumann et Holly (3) n'ont pas constaté de réduction de la cholestérine, ni des lipoïdes phosphorés circulants. Mais, le fait même que les animaux survécurent suggère qu'ils compensèrent le déficit habituellement créé par l'ablation surrénale.

Diverses constatations anatomo-cliniques impliquent que la cortico-surrénale exerce une influence toute particulière sur le développement de certains appareils : le système nerveux central et les glandes sexuelles (4).

Cortex surrénal et anencéphalie. — Morgagni avait déjà signalé que les capsules sont atrophiées chez l'anencéphale, particularité que nombre d'auteurs ont confirmée. Les glandes atteignent à peine les dimensions d'une lentille ; parfois même on ne peut les découvrir, malgré les recherches les plus minutieuses. Le fait est d'autant plus remarquable que ces organes atteignent chez le fœtus normal un volume relativement considérable, égal à la moitié du rein. Comment interpréter cette coïncidence ?

(1) Löwenthal. Die Vereinigung von Interrenal und Adrenalsystem zur Gesamtnebennieren. Die Nebenniere als einheitlich funktionierendes Organ. *Berlin. Klin. Wochenschr.*, 1920, t. 57, p. 807-811.

(2) E. Sharpey-Schafer. The endocrine organes, 2e éd. Part. I, p. 107.

(3) Baumann et Holly. The relation of lipoïds to suprarenal physiologie. I. The cholesterol and lipoïd phosphorus content of the blood of rabbits before and after suprarenalectomy. *Journ. of biol. Chem.*, 1923, t. 55, pp. 457-475.

(4) Appert. La portion corticale de la capsule surrénale. Ses relations physiologiques et pathologiques avec le cerveau et avec les glandes génitales. *Presse méd.*, 28 oct. 1911, n° 86, p. 865-868.

L'insuffisance de développement des centres nerveux encéphaliques s'étendrait elle au sympathique et, par suite, au système chromaffine ? Mais, en fait, les ganglions sympathiques sont normaux et l'atrophie surrénale porte autant sur la zone corticale que sur la médullaire. Il semble plutôt que ce soit l'aplasie du cortex qui, privant le névraxe des lipoïdes nécessaires à son édification, en compromette l'évolution normale.

Notons en outre que, chez l'anencéphale, il existe très souvent des anomalies génitales : les glandes sexuelles peuvent manquer.

Sclérose tubéreuse du cerveau et adénomes surrénaux. — Les relations entre le cerveau et les capsules surrénales, sont encore attestées par les cas de sclérose tubéreuse du cerveau dont nous devons la première description à Bourneville. Chez certains idiots, les circonvolutions présentent à leur surface des nodosités de la grosseur d'un noyau de cerise ou d'une noisette. L'examen histologique montre que ces petites tumeurs sont formées d'un tissu fibrillaire, gliomateux, contenant des cellules volumineuses, sphériques, polyédriques ou fusiformes, à protoplasma homogène : il s'agit du type de gliome qu'on désigne du nom de neuro-formatif. Or, l'autopsie de ces idiots tubéreux montre qu'à la superficie des reins, il existe de petits nodules, identifiés par Pellizzini à des adénomes surrénaux du type cortical.

Tumeurs surrénales et fonctions génitales. — Les changements histologiques que présente la cortico-surrénale chez les femelles pleines (Guieysse, Mulon, Watrin ...) impliquent déjà l'existence de liaisons fonctionnelles entre cette glande et l'appareil génital.

Cette dépendance est encore établie par certaines observations où l'on voit, chez des sujets du sexe féminin, se développer, en même temps qu'une tumeur du tissu cortico-surrénal, un syndrome d'*hirsutisme* qui comporte trois éléments : 1° exubérance du système pileux ; 2° adiposité générale ; 3° troubles des fonctions génitales. Ceux-ci diffèrent selon l'âge du sujet : dans l'enfance, c'est l'apparition prématurée des règles et des besoins sexuels ; après la puberté, l'arrêt des règles et la disparition de l'appétit sexuel ; après la ménaupose, la production de métrorrhagies. Appert a réuni dix-sept cas de ce genre où l'autopsie révéla une tumeur du type cortical qui siégeait dans la glande principale ou dans une surrénale accessoire et qui s'était parfois généralisée.

* * *

Dans l'exposé qui précède nous avons décrit la surrénale comme une glande double : élaboratrice d'adrénaline par sa zone médullaire, de lipoïdes et de pigment par son cortex. Ce sont là, sans doute, les produits les plus évidents de son activité ; mais on ne saurait affirmer que ce soient les seuls. En fait, on a retiré de son parenchyme des substances diverses auxquelles on peut être tenté d'attribuer un rôle physiologique.

La choline est du nombre. En raison de ses propriétés hypotensives, intestino-motrices etc..., on l'a considérée parfois comme l'antagoniste de l'adrénaline ; si bien que l'appareil surrénal, grâce aux deux sortes de produits qu'il élabore, aurait ce pouvoir d'agir sur la même fonction pour la stimuler ou la modérer, suivant le besoin. Mais il est douteux que la choline représente bien une sécrétion interne : il n'est pas démontré qu'elle existe dans la cortico-surrénale à l'état libre, et moins encore qu'elle passe dans le sang.

Récemment Lœper, Lesure, Decourt et Garcin (1) ont accordé un rôle à la surrénale dans le métabolisme du soufre de l'organisme, voici sur quels arguments :

a) la glande contient ce corps en notable quantité, 8 à 10 o/oo de substance sèche, plus que le foie lui-même. C'est la médullaire qui en offre la proportion la plus forte (11,4 au lieu de 8,20 o/oo). Il s'agit essentiellement de soufre neutre ;

b) le sang veineux capsulaire est moins riche en soufre que le sang artériel ;

c) chez le chien privé d'une capsule, le soufre sanguin augmente notablement dans les jours qui suivent l'opération.

Lœper et ses collaborateurs se fondent sur ces constatations pour attribuer à la surrénale une *fonction thio-pexique*. Cette fonction est-elle déficiente ? Il en résulte un excès de soufre circulant qui doit s'éliminer, oxydé ou non, par le rein, le foie, la peau. Or, comme la mélanine est une substance thio-aminée, il se peut qu'elle trouve dans le taux anormalement élevé du soufre sanguin une condition favorable à son accroissement, d'où production de mélanodermie. On s'expliquerait donc, par ces recherches — si l'avenir en confirme les résultats —, la pigmentation qui accompagne l'insuffisance capsulaire de la maladie d'Addison.

(1) Lœper, Decourt et Garcin. La fonction soufrée de la surrénale, *Presse Méd.*, 25 sept. 1926, n° 77, pp. 1209-1210.

TABLE DES MATIÈRES

DU TOME IV

ÉTUDE GÉNÉRALE DES SÉCRÉTIONS INTERNES

Par J. E. ABELOUS

Pages

Aperçu historique 1
Les associations fonctionnelles entre les glandes endocrines 11
La pathologie et les sécrétions internes 13
Physiologie générale de l'élément sécrétoire endocrinien. 14
Les corrélations physiologiques et les sécrétions internes. Les actions neurochimiques 16

PANCRÉAS. SÉCRÉTION INTERNE

Par E. HÉDON et L. HÉDON

Historique. Aperçu général 19

Diabète pancréatique expérimental. 26
Diabète aigu par pancréatectomie totale 26
Glycosurie 27
Azoturie. 29
Excrétion des corps acétoniques 29
Polyphagie. Polydipsie 30
Amaigrissement 30
Diabète atténué chronique par pancréatectomie incomplète. 31
Effets de la destruction du pancréas « in situ » 33

Analyse des troubles de la nutrition des animaux dépancréatés 35
Hyperglycémie. 35
Etat de la réserve de glycogène. 36
Origine du sucre excrété. 37
Consommation des hydrates de carbone 39
Troubles du métabolisme des protéiques et des graisses. L'acidose 39
Echanges gazeux, consommation d'énergie, métabolisme de base. 40
Echanges gazeux au point de vue qualitatif. Quotient respiratoire. 40
Echanges gazeux au point de vue quantitatif. Dépense d'énergie 46

Pages

DÉMONSTRATION DE LA SÉCRÉTION INTERNE DU PANCRÉAS. L'INSULINE, SON ACTION . . 54
Expériences antérieures à la découverte de l'insuline 54
La démonstration histologique 57
L'insuline 60
Action de l'insuline sur les symptômes diabétiques 63

PATHOGÉNIE ET THÉORIES DU DIABÈTE PANCRÉATIQUE. MÉCANISME D'ACTION DE L'INSULINE. 68
La glycolyse sanguine 73
La glycolyse dans les tissus et organes 75
Mécanisme d'action de l'insuline chez l'animal normal et diabétique . . . 81
Action de la sécrétion interne du pancréas sur le métabolisme hépatique. . 87
Conclusions générales 90

RELATIONS ENTRE LE SYSTÈME NERVEUX ET LA SÉCRÉTION DU PANCRÉAS 91

RELATIONS DU PANCRÉAS AVEC LES AUTRES GLANDES ENDOCRINES 93

LA RATE

Par J. E. ABELOUS, R. ARGAUD, L.-C. SOULA

SIGNIFICATION ANATOMO-PHYSIOLOGIQUE DE LA RATE 97

FONCTION COMMUNE AU TISSU RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL ET A LA RATE 105
Fonction hématolytique 105
Hématolyse splénique. 105
Hématolyse pathologique 108
Fonction biligénique 109
Biligénèse 109
Biligénèse pathologique 112
Physiogénèse et fonction hématopoïétique. 112
Fonction cholestérogène 115
Expériences « in vitro » 115
Expériences « in vivo » 118
Rôle de défense. 121

FONCTIONS PARTICULIÈRES DE LA RATE 124
Circulation splénique. Innervation de la rate 124
Rate et digestion 128
Rate et nutrition 130
Rate et matières albuminoïdes 131
Rate et croissance. 132
Rate et matières minérales 138

LE THYMUS

Par J. PARISOT et G. RICHARD

LA PHYSIOLOGIE DU THYMUS. 141

ETUDE ANALYTIQUE 143
La suppression expérimentale du thymus 144
Symptomatologie expérimentale 148
La sécrétion thymique. 152

Pages

Les extraits du thymus ; leur action physiologique. 152
Aperçu général sur le rôle physiologique du thymus 155

Etude synthétique 155
Thymus et croissance. 156
Thymus et maturation sexuelle. 157

GLANDE THYROIDE

Par M. GARNIER et R. HUGUENIN

Histo-physiologie de la glande 160
Apports de l'étude anatomique 161
Valeur de l'étude histologique 163
Histologie de la glande thyroïde de l'adulte 164
La sécrétion thyroïdienne. 169
Les phénomènes d'excrétion 171
Vascularisation et innervation 172
Variations et modifications de la fonction selon l'âge 173

Effets généraux de la suppression de la glande 175
Le syndrome d'insuffisance thyroïdienne expérimentale par ablation de la glande 176
Etude du syndrome 176
Formes de l'insuffisance thyroïdienne expérimentale 182
Critique de la méthode 184

Substances extraites de la thyroïde. 185
Variations de la teneur en iode. 186
Composants iodés extraits de la thyroïde 188
Composants non iodés du corps thyroïde 192
Rapports des composants chimiques avec les constituants histologiques . . 193

Action des extraits thyroïdiens 195
Action de l'extrait total 196
Autres actions de l'extrait thyroïdien 205

Action de la thyroïde sur la morphogénèse 207
Thyroïde et squelette. 208
Thyroïde et muscles 210
Thyroïde et téguments 210
Thyroïde et dentition. 212
Thyroïde et croissance générale 213
Thyroïde et organes génitaux 214
Influence de la thyroïde sur la grossesse 214

Action de la thyroïde sur le métabolisme 219
Valeur du métabolisme basal 220
Thyroïde et métabolisme de l'azote 221
Thyroïde et métabolisme des graisses. 222
Thyroïde et métabolisme des hydrates de carbone 223
Thyroïde et métabolisme de l'eau 225
Thyroïde et métabolisme des sels 225
Thyroïde et phénomènes d'oxydation 225
Thyroïde et régulation thermique 226

Pages

Action de la thyroïde sur le système nerveux 226
Action sur l'axe cérébro-spinal 227
Action sur le système nerveux végétatif 228

Fonction antitoxique de la thyroïde. Rôle de la glande dans l'immunité et l'anaphylaxie 233

Influence des agents extrinsèques sur la glande thyroïde 241
Influence du système nerveux 242
Agents physiques 245
Alimentation 247
Substances chimiques 249

Relations fonctionnelles de la thyroïde avec les autres glandes a sécrétion interne 253
Thyroïde et parathyroïde 254
Thyroïde et thymus 255
Thyroïde et hypophyse 257
Thyroïde et surrénales 259
Thyroïde et pancréas, épiphyse, rate, organes génitaux 261

Physiologie pathologique générale de la glande thyroïde 264
Troubles de l'excrétion, troubles de la sécrétion 264

Physiologie pathologique des syndromes thyroïdiens 272
Myxœdème 272
Goitre 274
Maladie de Basedow 276

LES GLANDES PARATHYROIDES

Par M. GARNIER et R. A. TURPIN

Introduction 283

Généralités, embryologie, anatomie, biochimie des parathyroïdes 285
Embryologie des parathyroïdes 285
Anatomie des parathyroïdes de l'homme adulte 287
Etude macroscopique 287
Etude microscopique 291
Etude des éléments vasculo-nerveux 294
Artères, veines, lymphatiques, nerfs 294
Etude des variétés anatomiques 295
Parathyroïdes du fœtus 295
Parathyroïdes de l'enfant 296
Parathyroïdes du vieillard 296
Etude biochimique des parathyroïdes 298
Substance colloïde 298
Iode 299
Glycogène 299
Graisses 299
L'hormone parathyroïdienne 300

L'insuffisance parathyroïdienne expérimentale 301
Réalisation de l'insuffisance parathyroïdienne 301
Technique de l'ablation des parathyroïdes du chien 302

Pages
Etude des manifestations cliniques de l'insuffisance parathyroïdienne . . . 304
Période de tétanie aiguë 305
Période de tétanie latente 309
Etude des troubles biochimiques déclanchés par l'insuffisance parathyroïdienne. 311
Le sang 311
Le plasma 311
Les urines 316
Les fèces. 320
Les viscères. 320
Etude des troubles anatomiques secondaires à l'ablation des parathyroïdes. . 320
Les formes cliniques de l'insuffisance parathyroïdienne expérimentale . . . 324
Influence du terrain physiologique 324
Influence du régime 328
Influence des épisodes morbides 329
Influence des agents physiques. 330
Influence des agents chimiques. 332
Action d'une opothérapie spécifique sur l'insuffisance parathyroïdienne. . . 335
Extraits parathyroïdiens. 336
Greffes parathyroïdiennes 337

L'HYPERPARATHYROÏDISME EXPÉRIMENTAL 339
Action sur un organisme normal de l'hormone parathyroïdienne 339
Action sur un organisme normal des greffes du tissu parathyroïdien . . . 342

LES TROUBLES DES FONCTIONS PARATHYROÏDIENNES EN CLINIQUE HUMAINE 343
Insuffisance parathyroïdienne traumatique 343
Etude clinique 344
Evolution 350
Insuffisance parathyroïdienne non traumatique 351
Etats morbides rattachés aux troubles parathyroïdiens. 353

GLANDE PINÉALE

Par M. LAIGNEL-LAVASTINE

HISTORIQUE 357

MORPHOLOGIE. 361
Embryologie 361
Anatomie comparée 362
Esquisse anatomique 363
Rapports. 363
Conformation extérieure. 363
Conformation intérieure 365
Structure 371
Analyse anatomo-pathologique 376
Conformation extérieure. 376
Conformation intérieure et structure 378
Rapports anatomo-cliniques 389
Types anatomo-pathologiques 389
Rapports anatomo-cliniques en dehors des tumeurs 391
Tumeurs pinéales et macrogénitosomie 393

Pages

PHYSIOLOGIE EXPÉRIMENTALE 397

PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE 400

CONCEPTION PROVISOIRE 402

HYPOPHYSE ET RÉGION INFUNDIBULO-TUBÉRIENNE

Par G. ROUSSY et J. J. GOURNAY

HISTORIQUE 403
Périodes des hypothèses 403
Période expérimentale 404

RAPPEL DE QUELQUES NOTIONS D'HISTOLOGIE ET DE PHYSIOLOGIE 406
Structure de l'hypophyse et de la région tubérienne 406
Histophysiologie 413
Composition chimique 414

TECHNIQUE DES INTERVENTIONS SUR LA RÉGION HYPOPHYSAIRE. 415

RÉSULTATS DES INTERVENTIONS SUR L'HYPOPHYSE ET LA RÉGION INFUNDIBULO-TUBÉRIENNE. 423
La cachexie hypophyséoprive ; l'hypophyse est-elle nécessaire à la vie . . 423
Troubles du métabolisme de l'eau, la polyurie 425
Troubles du métabolisme des hydrates de carbone. La glycosurie 434
Troubles du métabolisme des graisses et des fonctions sexuelles. Le syndrome adiposo-génital. 438
Troubles de la morphogénèse 442
Troubles de la fonction hypnique 447
Autres troubles 449

ETUDE DE L'ACTION PHYSIOLOGIQUE DES EXTRAITS HYPOPHYSAIRES. 449
Action sur la circulation, la respiration, la sécrétion urinaire 450

LES CAPSULES SURRÉNALES

Par A. TOURNADE

HISTORIQUE 457

DONNÉES MORPHOLOGIQUES 460
Anatomie macroscopique des surrénales 460
Histologie 462
Ontogénie et phylogénie 467
Surrénales accessoires 469

INSUFFISANCE SURRÉNALE EXPÉRIMENTALE 470
Les expériences d'ablation ou de destruction in situ *des glandes surrénales* . 470
Les procédés 470
Les résultats 472
Les interventions supplétives ou compensatrices du déficit capsulaire . . . 479
Greffe 479
Injections d'extraits, transfusion 479

Pages

LA MÉDULLO-SURRÉNALE, GLANDE ADRÉNALINOGÈNE 481
L'adrénaline 481
Les propriétés biologiques de l'adrénaline 485
Action de l'appareil circulatoire 486
Action sur le sang 494
Action sur le rythme respiratoire 495
Action sur le muscle strié 496
Action sur les muscles viscéraux 497
Action sur certaines sécrétions 499
Action sur la nutrition et la thermogénèse 499
Conditions modificatrices de l'action adrénalique 502
Le sort de l'adrénaline 503
Mécanisme de l'action physiologique de l'adrénaline 504
Action toxique de l'adrénaline 508
Le cycle de l'adrénaline dans l'organisme 512
Les méthodes de mesure de la sécrétion surrénale d'adrénaline. 512
L'élaboration de l'adrénaline 519
La décharge d'adrénaline dans le sang 523
Le système nerveux adrénalino-sécréteur. 525
Le fonctionnement expérimentalement provoqué du système adrénalino-sécréteur 536
L'adrénalinémie physiologique. 555

LA CORTICO-SURRÉNALE, GLANDE LIPOÏDOGÈNE 570
Les lipoïdes de la cortico-surrénale : caractères histologiques et chimiques . 570
Destinée des lipoïdes de la cortico-surrénale 572
Rôle de la sécrétion lipoïdique du cortex. 574
Rôle dans la défense de l'organisme 574
Rôle dans la nutrition générale et le développement de certains appareils . 575

SORTI DES PRESSES DE
L'IMPRIMERIE BARNÉOUD
— A LAVAL —

SEPTEMBRE 1927

MASSON ET Cie
ÉDITEURS — PARIS

ATLAS DE RADIOGRAPHIE OSSEUSE

I. SQUELETTE NORMAL

PAR

G. HARET *A. DARIAUX*
Électro-radiologistes des Hôpitaux de Paris.

Jean QUÉNU
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine, Chirurgien des Hôpitaux de Paris

avec la collaboration de H.-P. CHATELLIER
Oto-rhino-laryngologiste des hôpitaux

PRÉFACE DU PROFESSEUR PIERRE DUVAL

1927. Un vol. in-4 (25×32) de 132 p. avec 123 fig. et 123 schémas.
Relié fers spéciaux. . . . . **160 fr.**

Demander le prospectus spécial de l'ouvrage.

CET ouvrage est une nouveauté dans la littérature médicale française. C'est un atlas de radiographie osseuse, *normale*, réalisé en collaboration par un chirurgien et deux radiographes expérimentés : il est destiné à servir d'instrument de travail à tous ceux qui ont besoin d'interpréter une radiographie, depuis l'étudiant jusqu'au clinicien.

On y trouvera toutes les images utiles : toutes les parties du squelette ont été reproduites, de face, de profil, de 3/4 et sous les angles où l'on peut pratiquement examiner un organe.

Les 65 premières images concernent *l'adulte*, les 60 dernières concernent *l'enfant* pris depuis la période fœtale (*in situ*) jusqu'à l'âge de 16 ans.

En face de chaque document a été publié *un schéma établi sous une forme nouvelle;* ce schéma, en effet, a été dessiné sur une

seconde radiographie identique à la première et reproduite à la même échelle. Les notations anatomiques ont été portées sur cette seconde image, de sorte que le lecteur embrasse d'un coup d'œil : la radiographie, le schéma analytique et son commentaire anatomique, sans qu'il ait à feuilleter le livre ou même à se reporter de l'image à la légende.

DANS LA MÊME SÉRIE *(En préparation).*

Atlas de Radiographie osseuse. — II. ***Système osseux pathologique.*** *Luxations, Fractures, Affections acquises, Malformations.*

Radiologie Clinique de l'Estomac et du Duodénum, par Pr Pierre DUVAL, Jean-Charles ROUX et Henri BÉCLÈRE. Un volume in-4 (25×32 cm.) de 350 pages comprenant 400 radiographies inédites et 400 schémas. *(Pour paraître en novembre 1927).*

Radiologie Clinique de l'Intestin, sous la direction de Pierre DUVAL, J.-C. ROUX et H. BÉCLÈRE, par MM. J. GATELLIER, F. MOUTIER et H. PORCHER.

Exploration radiologique de l'Appareil respiratoire, par MM. Pr Émile SERGENT, Francis BORDET, et Henri DURAND. Un volume in-4.

Radiologie clinique du Système urinaire, par MM. BELOT et PASTEAU.

Radiographie du Développement du Système osseux, par MM. BELOT et MOUCHET. Un volume in-4.

H. ROUVIÈRE

Professeur, Chef des travaux anatomiques à la Faculté de Médecine de Paris.

Anatomie Humaine

Descriptive et Topographique

DEUXIÈME ÉDITION REVUE ET CORRIGÉE

Traité complet en deux volumes ne se vendant pas séparément et comprenant 1668 pages, 988 figures en noir et en couleurs.

(1927)	Brochés.	**250** fr.
Prix des 2 volumes	Cartonnés-tête rouge . .	**300** fr.

Un cartonnage spécial en 3 volumes, au prix de **330** *francs, permet l'expédition dans les pays où les envois sont limités à 3 kilos.*

Georges GUILLAIN
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.

Ivan BERTRAND
Chef du laboratoire à la Faculté de Médecine de Paris.

Anatomie Topographique du système nerveux central

(1926). Un volume grand in-8° de 322 pages avec 60 planches originales. Broché. . . . . 80 fr.
Relié toile. . . . . 95 fr.

Ce Traité a été écrit pour les étudiants poursuivant des études anatomiques, pour les médecins non spécialisés qui désirent repérer avec exactitude les lésions du système nerveux dans leurs autopsies, et pour les neurologistes qui travaillent dans les laboratoires. On y trouvera une description méthodique de toutes les coupes macroscopiques et microscopiques du système nerveux normal. Dans chaque coupe ont été indiqués des repères pour topographier les lésions éventuelles.

J. DÉJERINE
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.
Médecin de la Salpêtrière, membre de l'Académie de Médecine.

Sémiologie des affections du système nerveux

(1926). 2e tirage conforme à l'édition de 1914. Un volume de 1220 pages, avec 564 figures en noir et en couleurs et 3 planches hors texte, relié toile. . . . . 190 fr.

Cette réédition intégrale est conforme à l'ouvrage original, sans adjonctions ni suppressions. Seule, la table alphabétique générale a été complétée pour faciliter les recherches.

L'auteur passe en revue les troubles de l'intelligence et ceux du langage. Puis vient l'étude de la mobilité, comprenant les hémiplégies, les paraplégies, les atrophies musculaires, les désordres de l'équilibre, les convulsions, les contractures. Un chapitre est consacré à la topographie des paralysies et des atrophies musculaires et à leurs localisations anatomiques, un autre à l'exposé des explorations électriques.

Les chapitres suivants traitent de la sensibilité, des réflexes, des manifestations viscérales, des altérations trophiques, des troubles sensoriels. L'ouvrage se termine par une étude sur le liquide céphalo-rachidien.

CH. FOIX
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.

J. NICOLESCO
Assistant d'Histologie à la Faculté de Médecine de Bucarest.

ANATOMIE CÉRÉBRALE

Les Noyaux gris centraux

et la région mésencéphalo-sous-optique

suivie d'un appendice sur l'Anatomie pathologique de la maladie de Parkinson

(1926). 582 pages, 356 fig., 4 planches en coul., broché. **135 fr.**
Relié toile. **165 fr.**

DANS une première partie, les auteurs rappellent les notions anatomiques élémentaires nécessaires. Ils terminent par un index alphabétique avec définition des centres et faisceaux de la région, suivi d'un rapide résumé d'embryologie générale. La deuxième partie, topographie, comporte une étude sur coupes sériées dans les trois plans vertico-frontal, horizontal et sagittal, d'abord des formations blanches colorées par les méthodes myéliniques, ensuite des formations grises colorées par la méthode de Nissl.

L'ouvrage se termine par la 3e partie *structurale*, comportant l'étude des différents noyaux de la région étudiée et par un important mémoire relatif aux lésions anatomiques de la maladie de Parkinson.

P. GILIS
Professeur d'Anatomie à la Faculté de Médecine de Montpellier.

Anatomie Élémentaire des Centres Nerveux

et du Sympathique chez l'homme

(1927). Un vol. de 232 pages avec 35 dessins et 1 planche. **20 fr.**

EN cinquante pages qui constituent un abrégé de l'anatomie du système nerveux, véritable chef-d'œuvre d'exposition, l'auteur donne une vue d'ensemble sur le système nerveux tout entier, mettant nettement en évidence son unité. Il rappelle, dans une première partie, les notions classiques sur la structure du système nerveux de *la vie de relation*. Dans la seconde partie consacrée au *sympathique*, il montre que celui-ci est superposable au premier, avec une portion centrale cérébrospinale et une portion périphérique, avec un appareil afférent sensitif et un appareil afférent moteur et sécrétoire.

P. LECÈNE
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.

R. LERICHE
Professeur à la Faculté de Médecine de Strasbourg.

Thérapeutique Chirurgicale

OUVRAGE COMPLET EN TROIS VOLUMES

TOME I. — ***Généralités.*** — ***Membres***, par R. LERICHE. 644 pages.

TOME II. — ***Tête, Bouche, Cou, Thorax, Glande mammaire,*** par P. LECÈNE; ***Rachis, Bassin***, par R. LERICHE; ***Nez, Oreilles, Larynx***, par F. LEMAITRE. 508 pages.

TOME III. — ***Abdomen et Organes Génito-Urinaires***, par P. LECÈNE, 646 pages.

(1926). Prix de chaque volume. Broché. . . . . **62** fr.
Prix de chaque volume. Relié toile, fers spéciaux . . . **75** fr.

LA conception de cet ouvrage est entièrement nouvelle.

« Nous pensons, disent les auteurs, qu'il existe des « principes » de thérapeutique, c'est-à-dire des règles de conduite pratique, basées sur l'expérience, d'une application générale dans un groupe de cas particuliers dont il importe de mettre en évidence la signification et la valeur. »

Ils supposent connues du lecteur les données essentielles de clinique et de pathologie chirurgicale, c'est-à-dire l'anatomie pathologique, la sémiologie et le diagnostic positif et différentiel des lésions.

La thérapeutique chirurgicale comprend trois parties essentielles : 1° Les indications du traitement chirurgical; 2° La réalisation de ces indications; 3° Les résultats que donne l'acte chirurgical exécuté.

Les opinions indiquées dans ce traité sont celles des auteurs; on y retrouvera et l'expérience collective, qui se dégage de la lecture des livres et des mémoires spéciaux, et surtout leur vaste expérience personnelle.

Le chirurgien de carrière voudra s'appuyer sur l'autorité de deux éminents chirurgiens pour les grandes directives du traitement.

Le médecin trouvera enfin un ouvrage non surchargé de détails de technique et dont les indications précises lui permettront de savoir dans quelle mesure et à quel moment il doit faire appel à la chirurgie et ce qu'il peut en attendre.

F. LEJARS
Professeur de Clinique chirurgicale à la Faculté de Médecine de Paris.
Chirurgien de l'hôpital Saint-Antoine.
Membre de l'Académie de Médecine.

Exploration Clinique
et diagnostic chirurgical

DEUXIÈME ÉDITION ENTIÈREMENT REFONDUE

(1927). Un volume de 912 pages avec 1054 photographies et dessins originaux, broché . . . . . 100 fr.
Relié toile . . . . . 120 fr.

Pour établir cliniquement un diagnostic, il faut deux opérations distinctes mais connexes; d'abord la *recherche des signes physiques*, l'exploration, opération sensorielle qui nécessite une technique réglée et un entraînement progressif, puis l'*interprétation rationnelle des signes recueillis*, opération intellectuelle qui suppose des connaissances étudiées en pathologie.

« Devant telle ou telle affection régionale, dit le Professeur Lejars dans sa préface, *à quoi penser? comment explorer?* Je répéterai maintes fois ces deux appels qui traduisent au mieux l'idée qui m'a conduit. Il faut que le médecin — que tout médecin — sache regarder, palper, percuter, mobiliser, explorer, pour tout dire.

C'est cette technique, qui est *figurée et décrite* dans ce bel ouvrage : *figurée* par des photographies abondantes, inédites, *décrite* dans un style concis qu'ont su apprécier les médecins du monde entier pour lesquels « La Chirurgie d'urgence » du Professeur Lejars a toujours été le guide sûr et indispensable.

F. LEJARS

Traité de Chirurgie d'urgence

8e Édition (1921). *2e tirage* (1925). 1120 pages, 1100 figures, 20 planches : broché. 140 fr. Relié toile, en 2 vol. 175 fr.

Pierre **DELBET**
Professeur de clinique chirurgicale à la Faculté de Médecine de Paris.

MENDARO
Assistant étranger à la clinique du professeur Delbet.

Les Cancers du Sein

(1927). Un volume de 346 pages avec 238 figures et 4 planches hors texte en couleurs . . . . . 50 fr.

L'HISTOLOGIE permet d'établir le pronostic d'un grand nombre de cancers du sein. A la base de ce travail est la revision de toutes les préparations de tumeurs du sein du laboratoire du professeur P. Delbet avec notation de toutes les particularités intéressantes et la recherche des anciennes opérées. Puis le collationnement des faits cliniques et des faits microscopiques. — Ce livre est consacré à l'exposé des résultats obtenus, certains caractères microscopiques s'étant révélés liés à l'évolution du cancer.

Etude histologique générale. — Classification morphologique des tumeurs du sein. — Classification physiologique. — Pathogénie, Etiologie. — Symptomatologie. — Diagnostic. — Statistique générale. — Evolution des principales variétés des cancers. — Curage du creux susclaviculaire. — Opérabilité. — Opérations pour récidive. — Technique opératoire. — Thérapeutique non opératoire.

Maurice **RENAUD**
Médecin des hôpitaux de Paris.

Les Cancers

et leurs complications

ÉTUDE CLINIQUE DE LEUR ÉVOLUTION

(1927). Un volume de 324 pages avec 27 figures. . . . 30 fr.

L'ÉTUDE de l'évolution anatomique et clinique des cancers est seule capable de fournir des données dont se puissent déduire des notions claires et précises sur les processus néoplasiques, leurs caractères spécifiques, leur marche, leur importance et la place qu'il faut leur assigner dans les cadres de la pathologie.

Ce livre dégage donc les faits éventuels et indiscutables de l'histoire des cancers, suit les étapes de leur développement, détermine le mécanisme des accidents qu'ils entraînent afin de donner une peinture exacte de leur physionomie clinique.

C'est un livre pratique de synthèse, un guide où est réduit à l'essentiel un énorme chapitre de la pathologie.

A. CALMETTE
Sous-Directeur de l'Institut Pasteur.

La Vaccination préventive contre la Tuberculose

par le B. C. G.

avec la collaboration de C. GUÉRIN, A. BOQUET, L. NÈGRE

(1927). Un volume de 250 pages . . . . . **22 fr.**

Tous ceux, biologistes médecins vétérinaires et sociologues, qui comprennent la nécessité d'une organisation méthodique et scientifique de la prophylaxie de la tuberculose, liront avec intérêt ce livre de haute actualité.

L'ouvrage débute par un exposé des multiples recherches qui ont été entreprises par beaucoup de savants de divers pays et par lui-même depuis la découverte du bacille tuberculeux par Robert Koch, en vue de produire l'immunité antituberculeuse.

Dans les chapitres qui suivent, M. Calmette résume tous les travaux sortis de son laboratoire sur l'utilisation du BCG pour la vaccination antituberculeuse des bovins, et après avoir indiqué dans tous ses détails la technique qui a servi à créer sa race avirulente de bacilles-vaccins, il décrit les résultats de la vaste expérience entreprise par l'Institut Pasteur depuis plus de cinq ans sur l'*immunisation des enfants nouveau-nés contre l'infection bacillaire*. Ces résultats sont saisissants dans leur ensemble.

G. LYON
Ancien Chef de Clinique à la Faculté de Médecine.

P. LOISEAU
Ancien préparateur à l'École supérieure de Pharmacie.

Formulaire thérapeutique

avec la collaboration de MM. L. DELHERM, et P. E. LÉVY

14e Édition (1927). Un volume petit in-8° de 956 pages. Tiré sur véritable papier indien, dans un format de poche. **50 fr.**

De très nombreuses modifications et additions ont été apportées à cette édition. Pour le *formulaire magistral* des médicaments ont été ajoutés. Les chapitres consacrés à *l'Opothérapie, à la Sérothérapie, à la Vaccinothérapie, aux Régimes, à l'Électrothérapie, à la Radiothérapie, à la Photothérapie, à la Radiumthérapie* ont été mis au courant des progrès les plus récents.

Il signale encore les modifications apportées aux chapitres *Climatothérapie, Aérothérapie, Pneumothérapie, Thermothérapie,*

Le Memento Thérapeutique a été revisé avec soin et notablement augmenté.

M. CHIRAY
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.
Médecin des Hôpitaux.

I. PAVEL
Assistant Universitaire à la Faculté de Médecine de Bucarest.

La Vésicule biliaire

Anatomie, Physiologie, Sémiologie Pathologie, Thérapeutique

AVEC UN EXPOSÉ DE RADIOLOGIE VÉSICULAIRE

par A. LOMON, Électro-radiologiste des hôpitaux de Paris.

(1927). Un volume de 568 pages avec 158 figures et 4 planches en couleurs. . . . . **70 fr.**

C'est une monographie complète de la vésicule biliaire que contient ce livre. Après un exposé d'anatomo-physiologie, on y trouvera développés :

Les méthodes d'examen (Epreuves de l'excrétion vésiculaire provoquée, Radiologie de la vésicule). *Les syndromes vésiculaires. La pathologie vésiculaire.* Enfin *des considérations thérapeutiques tant médicales que chirurgicales.*

Le travail des auteurs ne s'est pas limité aux travaux principaux, on trouvera à leur place maints documents intéressants, maints faits cliniques qui n'avaient pas été groupés jusqu'à présent.

Les auteurs ont donné une large extension à l'exposé des méthodes nouvelles employées pour l'exploration vésiculaire.

P. DELMAS-MARSALET
Interne des Hôpitaux de Bordeaux.

Les Réflexes de Posture élémentaires

Étude Physio-Clinique

(1927). Un vol. de 176 pages avec 111 tracés originaux. **16 fr.**

Cette monographie très personnelle résume les recherches entreprises par l'auteur sur les réflexes de posture élémentaires.

Elle constitue une étude complète d'une variété de réflexes dont l'importance neurologique va chaque jour grandissant. Grâce à une alliance constante entre l'observation clinique et l'analyse physiologique des faits l'auteur a pu mettre en évidence et découvrir des points essentiels de diagnostic, de thérapeutique et de doctrine.

Félix **RAMOND**
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine.

Les Maladies de l'Estomac et du Duodénum

(1927). Un volume de 414 pages avec 17 figures . . . . **40 fr.**

Notions d'anatomie, d'histologie et de physiologie gastrique. — Etiologie générale des maladies de l'estomac. — Interrogatoire et examen du dyspeptique. — L'Examen radiologique et chimique, autres recherches pratiques de laboratoire. — Les Grands symptômes et les Grands syndromes gastriques. — Les Gastrites. — Les Ulcérations de l'Estomac, ulcérations aiguës, ulcère chronique. — Les duodénites et les périduodénites. — Les Tumeurs de l'Estomac. — L'Aérophagie et l'aérogastrie ; hernie gastrique diaphragmatique. — Les Sténoses pyloriques et médio-gastriques, les dilatations de l'estomac, la ptose de l'estomac. — Les spasmes gastriques, l'atonie gastrique, l'incontinence pylorique. — Les dyspepsies secondaires et réflexes. — Les dyspepsies nerveuses. — Régimes et médications.

Ch. **ACHARD**
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.

Troubles des Échanges Nutritifs

PHYSIOLOGIE — PATHOLOGIE — THÉRAPEUTIQUE

(1926). Deux volumes, ensemble 1220 pages, 167 figures. **140 fr.**

Ce volume groupe une « bibliothèque » de documents sur les innombrables recherches dont la nutrition normale et pathologique a fourni la matière. Il fixe l'état de nos connaissances au premier quart du XXe siècle sur cette partie de la médecine qui comprend tant de questions complexes, discutées et en perpétuelle évolution.

Dans les traités classiques, les descriptions pathologiques des troubles nutritifs ont encore pour base principale les symptômes dominants dont on s'applique à faire des maladies distinctes. Dans cet ouvrage, conformément à l'évolution de la médecine, c'est la physiologie qui sert de base à leur étude. Les désordres qui surviennent dans les actes élémentaires de la nutrition y sont envisagés non pour définir les maladies, mais pour guider l'interprétation pathogénique des phénomènes morbides observés en clinique.

J. RENNES

La Question du Lait

ETUDE MÉDICALE, BIOLOGIQUE ET SOCIALE

(1927). Un volume de 222 pages. . . . . 18 fr.

I. *Le lait tel qu'il est.* — Le lait malpropre, le lait fraudé, le lait microbien et le lait toxique, le traitement du lait de consommation et la distinction des laits par qualités. — Les méfaits du mauvais lait.

II. *La bataille du lait.* — Les pouvoirs publics et la question du lait. La justice et la question du lait. La presse et la question du lait. Le consommateur et la question du lait.

III. *Le problème du bon lait.* — La psychologie du laitier et son éducation.

Robert DEBRÉ *Pierre JOANNON*

La Rougeole

ÉPIDÉMIOLOGIE, IMMUNOLOGIE, PROPHYLAXIE

Préface du Professeur Léon BERNARD

(1926). Un volume de 288 pages avec 30 figures. . . . . 35 fr.

Les auteurs envisagent l'importance de la mortalité par la rougeole et l'influence qu'exercent sur elle de multiples facteurs, au premier rang desquels prennent place des facteurs sociaux.

Dans la deuxième partie, ils analysent la réceptivité de l'homme vis-à-vis de la rougeole, la contagiosité de cette maladie, l'immunité qu'engendre une première atteinte.

Dans la troisième partie, consacrée à la prévention de la rougeole, ils exposent les mesures générales de prophylaxie, les principes et la technique de l'immunisation au moyen des sérums humains.

Dans le dernier chapitre, ils indiquent dans quelle voie on doit s'engager pour réaliser l'immunisation active, à laquelle appartient l'avenir.

P. NOBÉCOURT
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'hôpital des Enfants Malades.

CLINIQUE MÉDICALE DES ENFANTS

LIVRES de *science médicale appliquée*. Le clinicien qu'est le professeur Nobécourt met en scène le malade, il révèle son histoire, l'observe, l'examine, l'analyse, expose les méthodes mises en œuvre pour porter un diagnostic, les difficultés, les hésitations, les traitements institués. Enfin, il tire du fait particulier les enseignements d'ordre général qu'il comporte.

Le médecin trouve dans ces livres simples et clairs des idées nettes et précises sur la plupart des cas graves qu'il rencontre.

I. — Affections de l'Appareil respiratoire

Épuisé.

II. — Affections de l'Appareil circulatoire

(1925). Un volume de 372 pages avec 122 figures. . . . **40 fr.**

III. — Troubles de la nutrition et de la croissance

(1926). Un volume de 404 pages avec 104 figures. . . . **45 fr.**

IV. — Affections de l'Appareil urinaire

(1927). Un volume de 350 pages avec 56 figures. . . . **40 fr.**

A.-C. GUILLAUME

Les Radiations Lumineuses

en Physiologie et Thérapeutique

DE L'INFRA-ROUGE A L'INFRA-VIOLET

(1927). Un volume de 516 pages avec 17 figures . . . 40 fr.

Ce qu'il importe avant tout de savoir pour le médecin non spécialisé, c'est beaucoup plus le pourquoi des modes d'action des radiations, leurs effets physiologiques et pathologiques que de connaître des règles d'applications et de dosage thérapeutique, puisqu'on n'est pas encore fixé sur la réelle valeur de l'activité de ces radiations.

Les radiations lumineuses ont-elles cette efficacité qu'on leur attribue? quels peuvent être leurs inconvénients? C'est ce que dit l'auteur dans cet ouvrage *qui dépasse* de beaucoup le cadre d'une simple étude de l'actinothérapie.

Iser SOLOMON

Radiologiste à l'Hôpital Saint-Antoine.

Précis de Radiothérapie Profonde

(1926). Un volume de 512 pages avec 174 figures.. . . . 75 fr.

Cet ouvrage, par son importance, est un *véritable traité* à l'adresse non seulement des radiologistes, mais aussi et surtout des médecins, chirurgiens, gynécologues, pour lesquels la radiothérapie est devenue une arme indispensable.

En effet, si la première partie de l'ouvrage, consacrée à la technique radiothérapique, peut paraître à certains un peu spéciale, la 2e partie, très importante, traite des applications cliniques ; son étendue est très vaste. Pour chacune des affections on saura quand il faudra intervenir, comment, quelle technique il faudra suivre.

Un index alphabétique et une table très complète terminent l'ouvrage.

DUVERGER
Professeur à la Faculté de Médecine de Strasbourg.

VELTER
Professeur agrégé à la Faculté de Paris
Ophtalmologiste des Hôpitaux.

Thérapeutique Chirurgicale Ophtalmologique

(1926). Un volume de 464 pages avec 47 figures et 40 planches hors texte en noir et en couleurs, broché . . . . . **130** fr.
Relié toile . . . . **145** fr.

Ce livre n'est ni un traité ni une encyclopédie ; on n'y trouvera pas l'énumération et la description de tous les procédés opératoires utilisés en chirurgie oculaire. Son but est plus limité ; préciser les médications opératoires qui ont paru les plus certaines, décrire aussi clairement que possible les techniques jugées les meilleures à l'expérience. Les auteurs ont voulu justifier ce choix arbitraire en indiquant les raisons qui doivent faire préférer un procédé à tel autre, en montrant les écueils et les moyens de les éviter, en montrant les complications post-opératoires et les précautions à prendre pour y parer.

F. TERRIEN
Professeur de Clinique ophtalmologique à la Faculté de Médecine de Paris.
Ophtalmologiste de l'Hôtel-Dieu.

Chirurgie de l'Œil et de ses annexes

3e Édition (1927). Un vol. de 646 pages, avec 565 fig. **100** fr.

La division de l'ouvrage est réglée par la texture de l'appareil visuel. Après avoir rappelé les notions anatomiques avec les points de repère essentiels, et les précautions à prendre avant toute intervention, l'auteur décrit les opérations courantes avec le procédé qui lui a paru le plus pratique.

L'étude des indications opératoires et celle des soins à donner à l'opéré ne sont pas négligées non plus que celle des complications pouvant survenir à la suite de l'intervention.

Ont été décrites en détail les opérations sur le globe oculaire, en particulier l'extraction de cataracte. Le lecteur trouvera exposées dans tous leurs détails les règles à suivre pour la situation de l'opérateur et de son aide, la tenue du couteau, la fixation de l'œil, la technique des incisions, les précautions à prendre.

Cet ouvrage complet réalise un véritable « Traité de chirurgie oculaire. »

TRAITÉ DE PHYSIOLOGIE NORMALE ET PATHOLOGIQUE

Publié sous la direction de **G.-H. ROGER**

Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris.
Doyen de la Faculté.

Secrétaire Général : **Léon BINET**

Professeur agrégé de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris.

Demander le prospectus spécial de l'ouvrage.

C'est la première fois que, conçu sous une forme aussi large, paraît un *Traité de physiologie normale et pathologique.*

Ouvrage de science, mais avec une orientation nettement dirigée vers l'utilisation pratique, ce Traité ne devait pas devenir une *Somme* où toutes les « données » de la Biologie se seraient accumulées sans limites, ouvrage utile pour quelques savants peut-être, mais inutilisable pour le médecin et l'étudiant de nos Facultés.

Inversement, ouvrage destiné à exercer une action sur la pratique, ce Traité ne devait pas se limiter à n'être qu'une « physiologie appliquée ». De tels abrégés, nécessairement concentrés dans le cadre d'un système ou d'une école, ne permettent aucun travail personnel; jamais le praticien le plus spécialisé dans l'exercice de son art n'y trouvera une ressource pour interpréter et résoudre une difficulté rencontrée au cours d'une consultation. Seul, un Traité comme celui-ci, largement conçu et largement réalisé, permet à la fois la documentation, la recherche, l'étude et une direction, pour l'application.

L'ouvrage sera complet en *onze volumes.* Deux paraissent aujourd'hui : quatre autres sont sous presse et paraîtront en 1927; quatre paraîtront en 1928 et les derniers en 1929.

L'ensemble des volumes comportera environ 6000 pages. Chaque Tome sera mis en vente séparément et son prix fixé au moment de sa publication. Celui-ci sera établi de la façon la plus modérée, pour que le prix de l'ouvrage ne dépasse pas une somme acceptable.

Il ne sera pas fait de souscription pour l'ensemble du Traité, mais le mode de publication échelonnée permet précisément aux acheteurs d'acquérir les onze volumes sans avoir à régler en une année la valeur de plus de quatre volumes environ, ce qui présente pour eux un avantage matériel et la meilleure des garanties.

Voir à la page suivante les divisions de l'ouvrage.

DIVISIONS DU TRAITÉ DE PHYSIOLOGIE

TOME I. ***Physiologie générale.*** — (environ 500 pages).

TOME II. ***Digestion.***— (environ 530 p.). *Paraîtra en 1927.*

TOME III. ***Fonctions hépatiques et excrétion.*** — (environ 600 pages).. . . . . *Paraîtra en 1927.*

TOME IV. ***Les sécrétions internes.*** — (environ 450 p.). *Paraîtra en 1927.*

TOME V. ***Respiration.*** — (environ 450 pages).

TOME VI. ***Circulation.*** — (environ 500 pages).

TOME VII. ***Les Humeurs. Sang et Lymphe. Réactions d'immunité.*** — Un volume de 520 pages avec 58 fig. dans le texte, broché. . . . . **50** fr.
Relié fers spéciaux. . . . . **65** fr.

Sang, propriétés générales et morphologie (J. Jolly). Hémoglobine et ses dérivés (René Fabre). Les Albuminoïdes respira oires chez les invertébrés (L. Cuénot). — Plaquettes sanguines (Ph. Pagniez). — La Moelle osseuse (G.-H. Roger). — Coagulation du sang (M. Doyon). — Hémorragies (Henri Delaunay). — La Transfusion du sang (P.-Émile Weil). — Le Système lacunaire (Ch. Achard). — La Lymphe (Léon Binet et Justin-Besançon). — Ganglion lymphatique (Schulmann). — Immunité, antigènes, anticorps (J. Bordet). — Théories de l'anaphylaxie (A. Besredka).

TOME VIII. ***Physiologie musculaire. Chaleur animale.*** — (environ 650 pages) . . . . . *Paraîtra en 1927.*

TOMES IX et X. — ***Physiologie nerveuse.*** — (Environ 550 pages chacun).

TOME XI ***et dernier.*** — ***Reproduction et Croissance.*** — Un vol. de 516 pages avec 93 fig. dans le texte, broché. . **50** fr.
Relié fers spéciaux. . . . **65** fr.

Genèse des produits sexuels et fécondation (Ch. Champy). — L'Appareil génital mâle (H. Busquet). — L'Appareil génital femelle (Henri Vignes). — Caractères sexuels secondaires (A. Pezard). — La Gestation, l'Embryon et le Fœtus, le Placenta (H. Vignes). — La Femme enceinte (H. Vignes et E. Bach). — Physiologie du nouveau-né et du nourrisson (Léon Binet). — La Sécrétion lactée (Ch. Porcher). Étude histologique de la croissance (Ch. Champy). — Étude physiologique de la croissance (E. Lesné et Léon Binet). — Hérédité (E. Rabaud). — Tératologie (E. Rabaud).

NOUVEAU TRAITÉ DE MÉDECINE

PUBLIÉ SOUS LA DIRECTION DE MM. LES PROFESSEURS

G.-H. ROGER *F. WIDAL* *P.-J. TEISSIER*

Secrétaire de la Rédaction : *Marcel GARNIER*

22 FASCICULES grand in-8°, avec nombreuses figures dans le texte, en noir et en couleurs, et planches hors texte en couleurs, sous une élégante 1/2 reliure toile, dos plat.

CETTE encyclopédie est l'entreprise la plus considérable de l'édition médicale française depuis 1920.

L'ouvrage a rencontré dans le monde entier le succès le plus marqué et certains volumes en sont à leur troisième édition.

Cet accueil est dû à la judicieuse conception de l'œuvre scientifique et plus encore pratique, à la rigoureuse conscience et à la haute valeur des savants français et étrangers qui se sont groupés autour des directeurs et enfin à sa superbe présentation. Les volumes restant à paraître sont actuellement sous presse et l'ouvrage sera complet au début de 1928.

FASCICULE I. ***Maladies infectieuses. — 2e édition*** (1925). 584 pages, 66 figures, 3 planches en couleurs. . . . . **60** fr.

Notions générales sur les infections. — Les Septicémies. Les Streptococcies. Erysipèle. — Pneumococcie et Pneumonie. — Staphylococcie. — Infections à Tétragènes. Infections à Cocco-bacille de Pfeiffer, à Diplobacille de Friedländer — Entérococcie. Psittacose. Infections à Proteus vulgaris. Infections putrides et gangreneuses. Méningococcie. Gonococcie.

FASCICULE II. ***Maladies infectieuses*** (*suite*). — ***2e édition.*** 776 pages, 89 figures, 8 planches en couleurs. *Paraîtra en 1927.*

Scarlatine. — Quatrième maladie, Cinquième maladie. Rubéole, Rougeole, Variole, Varicelle. — Vaccine. — Le Zona, les Herpès et les Fièvres herpétiques. — Fièvre aphteuse, — Suette miliaire. — Charbon. — Typhus exanthématique. — Coqueluche. — Oreillons. Diphtérie. — Tétanos. — Rhumatisme articulaire aigu. — Dengue, Fièvre de pappataci.

FASCICULE III. ***Maladies infectieuses*** (*suite*). — ***3e édition*** (1927). 608 pages, 62 figures, 4 planches en couleurs . . **70** fr.

Fièvres typhoïde et paratyphoïdes. — La Dysenterie bacillaire. —

Colibacillose. — L'Amibiase. — Choléra.— Botulisme et Fièvre de Malte ou Mélitococcie. — La Fièvre des tranchées. — La Grippe. — La Peste. — La Fièvre jaune.

FASCICULE IV. ***Maladies infectieuses et parasitaires.*** — *2e édition* (1925). 820 p., 134 fig. et 5 pl. en couleurs. **75 fr.**

Maladie de Heine-Medin. — Encéphalite léthargique. — La Rage. — La Tuberculose. — Septicémie tuberculeuse. — Les Pseudo-tuberculoses. — Morve. — Lèpre. — Verruga. — Actynomicose. Aspergillose. — Les Mycétomes. Les Oosporoses. Les Sporotrichoses. Les Blastomycoses. — Spirochétoses. — Syphilis ou Tréponémose.

FASCICULE V. ***Tome I. Maladies infectieuses et parasitaires*** (*fin*). — *2e édition* (1924). 452 pages, 196 figures, 3 planches en couleurs. . . . . **55 fr.**

Chancre simple. Granulome des organes génitaux. — Chancre et bubon poradéniques. — Goundou, Pian. — Fièvres récurrentes. — Sodoku. — Le Paludisme, La Fièvre bilieuse hémoglobinurique. — Kala-Azar. Bouton d'Orient. — Trichinose. — Filariose, Strongylose. Distomatose, Coccydiose, Sarcosporidiose. — Echinococcose, Cysticercose. — Trypanosomoses humaines, Bilharzioses. — Erythème polymorphe et Erythème noueux.

Tome II. Le Cancer. — *2e édition* (1927). Un volume avec figures et planches en couleurs. . . . . *Paraîtra en 1927.*

FASCICULE VI. ***Intoxications.*** — *2e édition* (1925). 520 pages, 27 figures, 4 planches en couleurs . . . . . **65 fr.**

Les intoxications. — Saturnisme, Intoxications par le cuivre, le zinc, l'étain. — Phosphorisme. Arsenicisme. Hydrargyrisme, Intoxication par l'oxyde de carbone, le gaz d'éclairage, l'hydrogène sulfuré, le sulfure de carbone, les hydrocarbures. — Intoxication par l'acide picrique. — Intoxication par les gaz de guerre. — L'Alcoolisme. — Caféisme. — Théisme. — Intoxication par le kawa. — Intoxications par l'opium, l'éther, la cocaïne. — Tabagisme. — Intoxications diverses. — Intoxication d'origine alimentaire. — Intoxication par les champignons.

FASCICULE VII. ***Avitaminoses. Maladies par agents physiques. Troubles de la nutrition.*** — *2e édition* (1924). 584 pages 36 figures . . . . . **65 fr.**

Vitamines et Avitaminoses. — Scorbut. — Scorbut infantile. — La Pellagre. — Béribéri. — L'Intoxication par les venins et la sérothérapie antivenimeuse. — Troubles et maladies déterminés par l'Anaphylaxie. — Maladie Sérique. — Maladies par agents physiques. — Troubles et maladies de la nutrition.

FASCICULE VIII. ***Affections des glandes endocrines. Troubles du développement.*** — *2e édition* (1925). 402 pages, 107 figures, 1 planche en couleurs . . . . . **55 fr.**

Troubles du développement général. — Pathologie de l'hypophyse. — Acromégalie. — Pathologie de la glande pinéale. — Pathologie de

la glande thyroïde. — Myxœdème. Goitre exophtalmique. — Pathologie des parathyroïdes. — Pathologie du thymus. — Pathologie des capsules surrénales. — Troubles des glandes génitales. — Syndromes pluriglandulaires.

FASCICULE IX. ***Affections du Sang et des Organes hématopoïétiques.*** — (1927). 1 volume de 802 pages avec 184 figures et 8 planches en couleurs. . . . . **80** fr.

Pathologie du globule rouge, Chloroanémies, Anémies graves Polyglobulies. — Pathologie du globule blanc. Leucocytoses, Leucémies, Affections hémorragipares, Hémophilie. — Purpura. — Pathologie des organes hématopoïétiques. — Pathologie de la moelle osseuse, des ganglions. — Pathologie de la rate.

FASCICULE X. ***Pathologie de l'Appareil circulatoire.*** *En préparation.*

Pathologie du cœur. — Pathologie du système artériel. — Aortites, anévrisme de l'aorte. — Pathologie du système veineux.

FASCICULE XI. ***Pathologie de l'appareil respiratoire.*** (Nez, Larynx, Trachée, Bronches, Poumons). — *2e édition* (1926). 658 pages, 90 figures, 5 planches. . . . . **70** fr.

Sémiologie de l'appareil respiratoire. — Pathologie du nez et du larynx. — Affections de la trachée et des bronches. — Asthme. — Bronchopneumonies. Pneumonoconioses. — Syphilis pulmonaire et autres affections du poumon. — Cancer pleuropulmonaire. — Kystes hydatiques du poumon.

FASCICULE XII. (1926). ***Pathologie de l'appareil respiratoire*** (*suite*). — *2e édition.* 596 pages, 56 figures, 10 pl. **70** fr.

Tuberculose et pseudo-tuberculoses pulmonaires. — Pathologie de la Plèvre. — Pathologie du Médiastin et adénopathies trachéo-bronchiques.

FASCICULE XIII. ***Pathologie de l'Appareil digestif*** (Bouche, Pharynx, Œsophage, Estomac). — *2e édition* (1926). 858 pages, 138 figures, 4 planches en couleurs. . . . . **85** fr.

Pathologie de la Bouche. — Pathologie du Pharynx. — Affections communes à la bouche et au pharynx. — Pathologie de l'Œsophage. — Pathologie de l'Estomac.

FASCICULE XIV. ***Pathologie de l'Appareil digestif*** (Intestin). — (1924). 580 pages, 168 figures, 7 planches en couleurs. . . . . **65** fr.

Pathologie de l'intestin. — Les Affections gastro-intestinales des Nourrissons. — Vers intestinaux. — Ankylostomiase. — Sémiologie des fèces. — Pathologie du rectum et du côlon terminal.

FASCICULE XV. ***Pathologie des glandes salivaires du pancréas et du péritoine.*** — *2e édition* (1926). 564 pages 133 figures, 2 planches en couleurs . . . . . **65** fr.

Pathologie des glandes salivaires, — du Pancréas. — Affections,

aiguës du Péritoine. — Affections chroniques du péritoine. — Kystes hydatiques du péritoine.

FASCICULE XVI. ***Pathologie du Foie.*** *Paraîtra en 1927.*

Affections du foie. — Abcès du foie. — Syphilis hépatique. — Kystes hydatiques du foie. — Ictères.

FASCICULE XVII. ***Pathologie des Reins. Affections des Reins. Hémoglobinimie.*** . . . . . *Paraîtra en 1927.*

FASCICULE XVIII. ***Pathologie du système nerveux.*** (*Sémiologie Générale*) . . . . . *Paraîtra en 1927.*

Coma et apoplexie. — Céphalée. — Vertiges. — Troubles du sommeil ; Troubles psychiques. — Aphasies. — Troubles de l'élocution. — Troubles de la Motilité. — Troubles de la Tonicité. — Troubles des réactions électriques. — Troubles de la réflectivité. — Troubles de la sensibilité. — Troubles sensoriels. — Liquide céphalo-rachidien.

FASCICULE XIX. ***Pathologie du système nerveux (cerveau et cervelet).*** — (1925). 1016 pages, 261 figures, 40 planches en noir et 6 planches en couleurs . . . . . **105** fr.

Syndrome pyramidal (Hémiplégie). — Hémianesthésie cérébrale. — Hémianopsie. — Epilepsie Jacksonienne. — Topographie cranio-encéphalitique, Syndromes corticaux. — Syndromes sous-corticaux. — Traumatismes du cerveau. — Infections. — Troubles circulatoires. — Tumeurs cérébrales. — Syphilis cérébrale. — Paralysie générale. — Encéphalopathies infantiles. — Pathologie du Cervelet. — Les Syndromes labyrinthiques.

FASCICULE XX. ***Pathologie du système nerveux.*** (Bulbe, nerfs craniens, méninges, moelle.). . *En préparation.*

Pathologie des tubercules quadrijumeaux, des pédoncules, de la protubérance, du bulbe. — Pathologie des nerfs craniens. — Pathologie des méninges. — Pathologie de la moelle.

FASCICULE XXI. ***Pathologie du système nerveux*** (Nerfs, sympathique, névroses.). . . . . *Paraîtra en 1927.*

Névralgies, Syndromes radiculaires, Blessures des nerfs, Névrites, Poly-Névrites, Névrite interstitielle hypertrophique, Zona. — Les syndromes sympathiques. — Troubles vaso-moteurs. — Troubles trophiques. — Troubles viscéraux d'origine nerveuse. — Troubles thermiques d'origine nerveuse. — Migraine. — Névroses, Dyskinésies. — Maladies familiales du système nerveux.

FASCICULE XXII (et dernier). ***Pathologie des Muscles, Os et Articulations.*** — (1924). 560 pages, 209 figures, 2 planches en couleurs . . . . . **65** fr.

Affections des muscles. — Maladies des os. — Dystrophies osseuses. — Rachitisme. — Ostéomalacie. — Achondroplasie. — Pseudo-rhumatismes infectieux et toxiques. — Rhumatismes chroniques.

Précis de
Technique Opératoire

PAR LES PROSECTEURS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nouvelle série : 7 volumes avec de nombreuses figures.

Cette collection est devenue, en France et dans tous les pays où elle a été traduite, un instrument classique de travail, et il n'y a guère d'étudiants ou de praticiens qui ne la possèdent.

Dans cette nouvelle série, les auteurs s'adjoignant en la personne des jeunes prosecteurs leurs élèves et continuateurs, ont revu et au besoin récrit avec eux les différents volumes de la série. Des anciennes éditions n'ont été conservés que les chapitres de chirurgie restés classiques. Les techniques ont été remaniées et adaptées aux idées actuellement courantes. Les procédés anciens ont été supprimés et remplacés par les procédés modernes acceptés par la majorité des chirurgiens. De nouveaux chapitres ont été ajoutés.

L'illustration enfin a été presque entièrement refaite.

Appareil génital de la femme, par R. Proust et le Dr Charrier. *6e Édition* (1927). Broché. 18 fr. Cartonné. 25 fr.

Membre inférieur, par Georges Labey et le Dr J. Leveuf. *5e Édition* (1923). Broché. . 18 fr. Cartonné. . . 25 fr.

Tête et cou, par Ch. Lenormant et P. Brocq, 247 *figures*. *6e Édition* (1923). Broché. . 18 fr. Cartonné. . . 25 fr.

Appareil urinaire et appareil génital de l'homme, par Pierre Duval et le Dr Gatellier. *6e Édition* (1923). Broché. . 18 fr. Cartonné. . . 25 fr.

Pratique courante et Chirurgie d'urgence, par V. Veau et le Dr D'Allaines. *7e Éd.* (1924). Br.. 18 fr. Cart. 25 fr.

Thorax et membre supérieur, par A. Schwartz et le Dr Metivet. *7e Édition* (1925). Broché. 18 fr. Cart. 25 fr.

Abdomen, par M. Guibé et J. Quénu. *6e Édition* (1926). Broché. . 22 fr. Cartonné. . . 30 fr.

COLLECTION DE PRÉCIS MÉDICAUX

Précis de Pathologie Médicale

PAR

F. BEZANÇON, MARCEL LABBÉ, LÉON BERNARD, J.-A. SICARD, A. CLERC P ÉMILE WEIL, PHILIBERT, S.-I. DE JONG, A. SEZARY, CH. FOY, PASTEUR VALLERY-RADOT, G. VITRY, MARCEL BLOCH, J. PARAF et THIERS.

Ouvrage complet en 7 volumes.

TOME I. Maladies infectieuses, par FERNAND BEZANÇON et PHILIBERT. 540 pages, 75 figures : broché . . . . . 35 fr.
Cartonné . . . . . 42 fr.

TOME II. Maladies infectieuses (2e Partie), par FERNAND BEZANÇON et PHILIBERT. — **Intoxications,** par LÉON BERNARD et JEAN PARAF. 646 pages, 91 figures : broché. . 35 fr.
Cartonné. 42 fr.

TOME III. *2e Édition.* **Maladies de l'appareil respiratoire,** par FERNAND BEZANÇON, et S.-I. DE JONG.

Paraîtra en 1927.

TOME IV. Maladies du cœur et des vaisseaux, par A. CLERC.

Paraîtra en 1927.

TOME V. (*2e Édition*). **Maladies du sang et des organes hématopoïétiques,** par P. EMILE WEILL et MARCEL BLOCH. **Maladies des reins,** par PASTEUR VALLERY-RADOT. 636 pages, 74 figures : broché. . . . . 35 fr.
Cartonné . . . . . 42 fr.

TOME VI. *2e Édition.* **Maladies de l'appareil digestif et de la nutrition,** par MARCEL LABBÉ et G. VITRY. 830 pages, 403 figures : broché . . . . . 40 fr.
Cartonné . . . . . 48 fr.

TOME VII. Maladies du système nerveux, par M. SICARD, CH. FOIX et THIERS. — **Glandes endocrines,** par A. SÉZARY.

Paraîtra en 1927.

COLLECTION DE PRÉCIS MÉDICAUX

La Collection de Précis Médicaux s'adresse aux étudiants pour la préparation de leurs examens et aux praticiens qui, à côté des grands traités, ont besoin d'ouvrages concis mais vraiment scientifiques, qui les tiennent au courant. D'un format maniable, ces livres sont très abondamment illustrés.

Précis de
Pathologie Chirurgicale

Par MM. P. BÉGOUIN, H. BOURGEOIS, P. DUVAL, GOSSET, E. JEANBRAU, LECÈNE, LENORMANT, R. PROUST, TIXIER

ET MM. GATELLIER, PAPIN, PATEL, PETIT-DUTAILLIS, SOUPAULT.

CINQUIÈME ÉDITION, REVUE ET AUGMENTÉE

Cette édition, complète en six volumes, paraîtra en Décembre 1927.

Tome I. — Pathologie chirurgicale générale, Maladies générales, Tissus.

Tome II. — Crâne et Rachis. Tête.

Tome III. — Cou, Thorax. Glandes mammaires.

Tome IV. — Abdomen.

Tome V. — Appareil génital de l'homme. Appareil urinaire, Gynécologie.

Tome VI. — Fractures et Luxations.

H. ROUVIÈRE

Précis d'Anatomie et Dissection

Tome I. — *4e Édition*. Tête, cou, membre supérieur (1925).

Tome II. — *4e Édition*. Thorax, abdomen, bassin, membre inférieur (1925).

Chaque volume : broché . . . . . 32 fr.
Cartonné . . . . . 42 fr.

COLLECTION DE PRÉCIS MÉDICAUX

POIRIER *BAUMGARTNER*

Précis de Dissection

4e Édition (1919). 360 pages, 241 figures :

Broché . . . . . 15 fr.
Cartonné . . . . . 22 fr.

Aug. BROCA

Précis de Médecine Opératoire

2e Édition (1920). 296 pages, 510 figures : broché . . . 25 fr.
Cartonné . . 32 fr.

G.-H. ROGER

Introduction à l'Étude de la Médecine

8e Édition (1926). 812 pages : broché . . . . . 38 fr.
Cartonné . . . . . 45 fr.

G. WEISS

Précis de Physique biologique

5e Édition (1923). 576 pages, 584 figures : broché . . . 28 fr.
Cartonné . . 35 fr.

M. LAMBLING

Précis de Biochimie

3e Édition (1921). 2e tirage (1925) revu et corrigé par E. GLEY, professeur au Collège de France. 724 pages : broché. 38 fr.
Cartonné . . 46 fr.

A. RICHAUD

Précis de Thérapeutique et Pharmacologie

6e Édition (1924). 1042 pages, 14 figures : broché. . . 50 fr.
Cartonné. . 60 fr.

COLLECTION DE PRÉCIS MÉDICAUX

M. ARTHUS

Précis de Physiologie

6e Édition (1920). 976 pages, 326 figures : broché. . . 42 fr.
Cartonné. . 50 fr.

M. ARTHUS

Précis de Chimie physiologique

10e Édition (1924), 452 pages, 115 figures, 5 planches :
Broché. . . . . 35 fr.
Cartonné. . . . . 44 fr.

M. ARTHUS

Précis de Physiologie Microbienne

(1921). 408 pages : broché. . . . . 25 fr.
Cartonné. . . . . 32 fr.

F. BEZANÇON

Précis de Microbiologie Clinique

4e Édition . . . . . *En préparation.*

M. LANGERON

Précis de Microscopie

4e Édition (1925). 1034 pages, 315 figures : broché . . 50 fr.
Cartonné . 58 fr.

E. BRUMPT

Précis de Parasitologie

4e Édition (1927). 1216 pages, 736 figures, 2 pl. *Sous presse.*

COLLECTION DE PRÉCIS MÉDICAUX

NOUVEAUTÉ

Ch. JOYEUX

Précis de Médecine Coloniale

(1927). 832 pages, 138 figures: broché. . . . . 55 fr.
Cartonné. . . . . 65 fr.

Le but de ce précis est d'être utile au médecin exerçant dans les pays chauds et de guider le jeune praticien colonial au début de sa carrière. L'auteur y envisage les maladies communes des pays chauds rares ou inconnues en France. Quant aux affections cosmopolites, il indique quelques particularités de leur évolution sous les tropiques. Ce livre étant destiné aux praticiens qui n'ont pas toujours un laboratoire à leur disposition, M. Joyeux n'a pas insisté sur les parties parasitologique et bactériologique, ni sur les techniques de laboratoire qui sont traitées dans d'autres Précis de cette collection (*voir ci-dessus*). — A propos de l'agent pathogène et du diagnostic de chaque maladie, il indique simplement les principaux caractères morphologiques permettant d'éviter de grossières erreurs. — Il donne aussi, lorsque cela est possible, une technique facile permettant de récolter correctement le matériel destiné à être envoyé au laboratoire pour étude ultérieure. — Le médecin est supposé posséder simplement un microscope, quelques réactifs et une verrerie rudimentaire. S'il désire une documentation plus abondante, il trouve dans ce Précis des indications bibliographiques.

L. BARD

Précis d'Examen de Laboratoire

4e Édition (1921). 830 pages, 162 figures : broché. . . 40 fr.
Cartonné. . 48 fr.

J. COURMONT

Précis d'Hygiène

par Paul COURMONT et A. ROCHAIX.

3e Édition (1925). 902 pages, 320 figures : broché. . . 50 fr.
Cartonné. . 58 fr.

COLLECTION DE PRÉCIS MÉDICAUX

J. DARIER

Précis de Dermatologie

4e Édition (1927). . . . . *En préparation.*

A. LACASSAGNE *Étienne MARTIN*

Précis de Médecine Légale

3e Édition (1921). 752 pages, 115 figures : broché. . . 42 fr.
Cartonné. . 50 fr.

Ét. MARTIN

Précis de Déontologie et de Médecine professionnelle

2e Édition (1923). 344 pages : broché. . . . . 18 fr.
Cartonné. . . . . 24 fr.

L. OMBRÉDANNE

Précis clinique et Opératoire de Chirurgie infantile

2e Édition (1926). 1140 pages, 584 figures : broché. . 65 fr.
Cartonné. 75 fr.

NOBÉCOURT

Précis de Médecine des Enfants

5e Édition (1926). 1022 pages, 229 figures, broché. . . 58 fr.
Cartonné. . 70 fr.

V. MORAX

Précis d'Ophtalmologie

3e Édition (1921). 870 pages, 450 figures et 4 planches en coul.
Broché. . . . . 52 fr.
Cartonné. . . . . 60 fr.

COLLECTION DU MÉDECIN PRATICIEN

L'OBJET de cette collection : Dire au médecin traitant tout ce qu'il doit savoir d'une spécialité, lui indiquer les méthodes les meilleures de diagnostic et de traitement — les lui décrire avec des détails assez minutieux pour lui permettre de les appliquer sans mécompte et le conduire ainsi jusqu'au seuil qu'il ne peut dépasser par ses propres moyens ; — lui permettre d'autre part de guider le spécialiste dont il recherchera le concours et auquel il doit apporter un diagnostic précis ; lui apprendre enfin à utiliser pour le traitement les renseignements que la consultation, le laboratoire ou l'opération lui auront fournis.

G. LAURENS

Oto-Rhino-Laryngologie du Médecin praticien

5e Édition (1926). 508 pages, 596 figures . . . . . **40** fr.

Dr Alb. TERSON

Ophtalmologie du Médecin praticien

2e Édition (1920). 550 p., 356 fig., 1 planche en couleurs. **38** fr.

Dr Pierre RÉAL

Stomatologie du Médecin praticien

3e Édition (1926). 302 pages, 169 figures, 4 planches.. . **33** fr.

Dr GUY-LAROCHE

Examens de Laboratoire du Médecin praticien

2e Édition (1921). 412 pages, 117 figures, 1 planche en coul. **32** fr.

COLLECTION DU MÉDECIN PRATICIEN

FLORAND et GIRAULT

Diagnostic et Traitement des affections du tube digestif

(1922). 410 pages, 62 figures . . . . . 28 fr.

R. LEDOUX-LEBARD

La radiologie du médecin praticien

Radio-diagnostic des maladies de l'appareil digestif

(1926). 288 pages, 101 figures, 12 planches. . . . . 40 fr.

Gaston LYON

Consultations pour les Maladies des Voies digestives

(1920). 360 pages. . . . . 20 fr.

Paul SOLLIER *Paul COURBON*

Pratique sémiologique des Maladies mentales

Guide de l'Étudiant et du Praticien

(1924). 458 pages, 87 figures . . . . . 30 fr.

COLLECTION
" MÉDECINE ET CHIRURGIE PRATIQUES "

Michel-Léon KINDBERG
Médecin des hôpitaux de Paris.

La Collapsothérapie de la Tuberculose Pulmonaire

(1927). 160 pages, 12 figures. . . . . **15 fr.**

ETUDE du Pneumothorax artificiel classique, des modifications qu'on tâche de lui apporter et des diverses interventions chirurgicales. L'auteur développe et défend dans des conclusions ses idées personnelles sur le traitement de la Phtisie.

J. A. SICARD
Médecin de l'Hôpital Necker,

L. GAUGIER
Licencié es-Sciences.

Traitement des varices
par la méthode sclérosante

(1927). 102 pages, 8 planches hors texte. . . . . **12 fr.**

MISE au point actuelle de cette méthode de thérapeutique locale, préconisée par les auteurs depuis dix ans et qui a groupé autour d'elle des adeptes de plus en plus nombreux.
Ces pages sont la synthèse d'une observation méthodiquement poursuivie durant de nombreuses années.

André MOULONGUET
Oto-rhino laryngologiste des hôpitaux de Paris.

Les Vertiges labyrinthiques

(1927). 166 pages, 17 figures. . . . . **18 fr.**

L'AUTEUR rappelle l'anatomie du système vestibulaire, puis il expose les notions de physiologie labyrinthique qui paraissent actuellement les mieux établies; il entreprend l'étude sémiologique et diagnostique du vertige labyrinthique avec les indications de traitement.

P. GUIBAL (de Béziers)
Ex-interne des hôpitaux de Paris.

Traitement Chirurgical de la Dilatation Bronchique

(1924). 174 pages, 31 figures . . . . . **12 fr.**

COLLECTION
" MÉDECINE ET CHIRURGIE PRATIQUES "

Robert **DUPONT**
Ancien interne des Hôpitaux de Paris.
Ex-chef de clinique à la Faculté.

Roger **LEROUX**
Chef des travaux d'anatomie pathologique à la Faculté de Paris.

Jean **DALSACE**
Chef de Laboratoire à l'hôpital Saint-Antoine.

Technique des prélèvements et des biopsies

dans la pratique clinique

(1926). 144 pages, 50 figures . . . . . **16** fr.

L. **NÈGRE** *A.* **BOQUET**
Chefs de laboratoire à l'Institut Pasteur.

Antigénothérapie de la Tuberculose

par les Extraits méthyliques de bacilles de Koch

Préface du Professeur A. CALMETTE

(1927). 158 pages . . . . . **16** fr.

PRÉPARATION des extraits bacillaires, leurs propriétés biologiques et leur mode d'emploi pour la recherche des anticorps sériques, sur la technique de leur utilisation dans le traitement de la tuberculose, et les principales observations cliniques qui mettent en évidence leur valeur thérapeutique.

LEROUX-ROBERT
Chef des Travaux de Physiothérapie oto-rhino-laryngée de l'Hôpital Saint-Louis

La haute fréquence en Oto-Rhino-Laryngologie

Diathermie, Haute tension, Effluvation, Diathermo-Coagulation, Étincelage

2e Édition (1927). 216 pages, 113 figures. . . . . **26** fr.

LE Dr Leroux-Robert donne dans ce livre en moins de 200 pages le résultat de son observation, de son expérience et de ses recherches concernant *les méthodes de mesure, l'instrumentation, la technique de la haute fréquence, les indications oto-rhino-laryngées.*

COLLECTION
"MÉDECINE ET CHIRURGIE PRATIQUES"

Marcel LABBÉ
Professeur de Pathologie générale à la Faculté de Paris.

Le Traitement du Diabète

2e Édition (1926). 158 pages. . . . . 10 fr.

P. MOURE
Chirurgien des hôpitaux de Paris.

Chirurgie vasculaire Conservatrice

(1923). 144 pages, 110 figures . . . . . 12 fr.

J. FIOLLE
Professeur à l'École de Médecine de Marseille.

Le Curettage utérin

Indications, Technique, Résultats, Accidents

2e Édition (1924). 132 pages, 3 figures . . . . . 12 fr.

CHIRAY et J. LEBON

Les Insuffisances Pancréatiques

Dyspepsies pancréatiques, Syndromes diabétiques

(1926). 210 pages . . . . . 20 fr.

C. PASCAL
Médecin en chef des asiles d'aliénés de la Seine.

J. DAVESNE

Traitement des maladies mentales par les chocs

(1926). 184 pages. . . . . 18 fr.

Ouvrages du Dr Henri LECLERC

Précis de Phytothérapie

Essai de Thérapeutique par les plantes françaises

2e Édition (1927). 328 pages . . . . . 20 fr.

Les Fruits de France

Historique, Diététique et Thérapeutique

(1925). 270 pages . . . . . 15 fr.

Les Légumes de France

Leur histoire — Leurs usages alimentaires
Leurs vertus thérapeutiques

(1927). 260 pages . . . . . 15 fr.

Marcel LAEMMER

Formulaire d'Opothérapie Clinique

(1925). 146 pages . . . . . 14 fr.

Guy LAROCHE
Médecin des hôpitaux de Paris.

Opothérapie Endocrinienne

Les bases physiologiques — Les Syndromes
La Posologie de l'Opothérapie par les
Glandes à Sécrétions internes

(1925). 282 pages, 28 figures . . . . . 18 fr.

Antonin CLERC
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine.
Médecin de l'hôpital Lariboisière.

Les Arythmies en Clinique

(1925). 404 pages, 205 figures . . . . . 42 fr.

M. JACOT

Glycogène
Adrénaline et Insuline

(1926). 212 pages avec figures . . . . . 35 fr.

L. CHEINISSE

Les Médicaments Cardiaques

(1925). 180 pages. . . . . 18 fr.

P. Émile WEIL et *Paul ISCH-WALL*
Médecin de l'hôpital Tenon. Ancien interne des hôpitaux de Paris.

La Transfusion du Sang

Étude Biologique et Clinique

(1925). 248 pages, 18 figures. . . . . 25 fr.

Ch. ACHARD
Professeur de Clinique médicale à la Faculté de Médecine de Paris.

Clinique médicale
de l'hôpital Beaujon

2e Série (1925). 338 pages, 63 figures. . . . . 32 fr.

Paul RAVAUT
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis.

Syphilis — Paludisme Amibiase

NOTES DE THÉRAPEUTIQUE PRATIQUE

3e Édition refondue (1927). Un volume de 284 pages. **22** fr.

A. SÉZARY
Médecin de l'Hôpital Broca.
Chef de laboratoire à la Faculté de Médecine de Paris.

La Syphilis nerveuse

Étiologie - Pathogénie - Prophylaxie - Traitement

ÉTUDES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

(1926). 208 pages, 2 planches hors texte . . . . . **26** fr.

Georges GUILLAIN
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.

Guy LAROCHE
Médecin des hôpitaux de Paris.

P. LÉCHELLE
Médecin des hôpitaux de Paris.

Technique de la réaction du Benjoin Colloïdal

(1926). 36 pages. . . . . **11** fr.

H. GRENET
Médecin de l'Hôpital Bretonneau.

R. LÉVENT
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris.

L. PELLISSIER
Interne des Hôpitaux de Paris.

Les Syphilis Viscérales tardives

(1927). 378 pages . . . . . **32** fr.

Simone **LABORDE**
Chef de Laboratoire de Radiumlogie au Centre anticancéreux de Villejuif.

La Curiethérapie des Cancers

(1925). 334 pages, 43 figures en hors-texte . . . . . **35 fr.**

Noël **FIESSINGER** *Henri* **WALTER**

L'Exploration fonctionnelle du foie

et l'Insuffisance hépatique

(1925). 388 pages, 5 figures . . . . . **38 fr.**

J. **LE CALVÉ**

L'Œdème

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE ET CLINIQUE

(1925). 648 pages . . . . . **45 fr.**

Henri **HARTMANN**

Diagnostic des Principaux Cancers

Avec la collaboration de : MM. BENSAUDE, BÉRARD, CHEVASSU, DARIER, FORGUE, LEGUEU, LEMAITRE, MICHON, MORAX, NOVÉ-JOSSERAND, OKINCZYC, RIST, ROUSSY, SÉBILEAU.

(1927). 64 pages, 8 figures. . . . . **10 fr.**

Maurice **NICLOUX**
Professeur à la Faculté de Médecine de Strasbourg.

L'Oxyde de Carbone

et l'intoxication oxycarbonique

(1925). 254 pages, 34 figures. . . . . 28 fr.

F. d'HÉRELLE
Directeur du Service bactériologique.
Conseil international, sanitaire, maritime et quarantenaire d'Égypte.

Le Bactériophage

et son comportement

2e *Édition* (1926) *entièrement refondue*. 552 pages, 23 fig. **60** fr.

Georges **GUILLAIN**
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Études Neurologiques

2e *Série* (1925). 360 pages, 50 figures. . . . . **35** fr.

C. LEVADITI
de l'Institut Pasteur.

L'Herpès et le Zona

Ectodermoses Neurotropes

ÉTUDE ÉTIOLOGIQUE ET PATHOGÉNIQUE

(1926). 388 pages, 87 figures. . . . . 42 fr.

Léon **BERNARD**

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine.

La Tuberculose Pulmonaire

Études de Phtisiologie Clinique et Sociale

2e Édition (1925). 400 pages, 16 figures . . . . . **35** fr.

(Comité National de défense contre la tuberculose)

L'Armement Antituberculeux

Introduction de MM. Léon BERNARD et G. POIX

2e Édition (1926). 328 pages. . . . . **32** fr.

Achille **URBAIN**

La Réaction de Fixation dans la Tuberculose

(1925). 132 pages. . . . . **16** fr.

Professeur **A. CALMETTE**
Sous-directeur de l'Institut Pasteur.

L. NÈGRE **A. BOQUET**
Chefs de laboratoire de l'Institut Pasteur.

Manuel Technique de Microbiologie et Sérologie

2e Édition augmentée (1926). 640 pages, 27 figures, 3 planches en couleurs, broché . . . **42** fr. Relié toile . . . **48** fr.

M. LANGERON
Chef de laboratoire à la Faculté de Médecine de Paris.

M. RONDEAU DU NOYER
Préparateur à la Faculté de Médecine de Paris.

Coprologie microscopique

(1926). 126 pages, 129 figures . . . . . 16 fr.

R. GOIFFON

Manuel de Coprologie Clinique

2e Édition (1925). 260 pages, 34 figures et 2 planches. . 20 fr.

R. BENSAUDE
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine.

TRAITÉ D'ENDOSCOPIE RECTO-COLIQUE

Rectoscopie — Sigmoïdoscopie

2e Édition (1926). 180 p., 115 fig., 90 fig. en noir et en coul. 125 fr.

Th. ROVSING
Professeur de clinique chirurgicale à l'Université de Copenhague.

Pathogénie des Calculs biliaires

(1925). 125 pages, 3 planches dont 2 en couleurs . . . . 28 fr.

H. BLANC *M. NÉGRO*
du service Civiale (Hôpital Lariboisière).

La Cystographie

Étude radiologique de la vessie normale et pathologique.

(1926). 192 pages, 108 figures . . . . . 48 fr.

Georges **LAURENS**

Chirurgie de l'Oreille, du Nez, du Pharynx et du Larynx

2e Édition (1924). 1048 pages, 783 figures, relié toile. **150 fr.**

Georges **CANUYT**
Professeur de clinique
oto-rhino-laryngologique

Jean **TERRACOL**
Chef de clinique
oto-rhino-laryngologique
à la Faculté de Médecine de Strasbourg.

Le Sinus Sphénoïdal

Anatomie — Exploration — Chirurgie

(1925). 278 pages, 134 figures . . . . . **35 fr.**

Dr **POULARD**
Médecin des Hôpitaux de Paris.

Traité d'Ophtalmologie

(1923). 2 volumes, ensemble 1458 pages, 710 fig. et 3 planches hors texte en couleurs. Reliés toile. . . . . **150 fr.**

Félix **TERRIEN**
Professeur agrégé à la Faculté
de Médecine.

C. **COUSIN**
Chef de laboratoire d'Ophtalmologie
à la Faculté de Médecine.

Affections de l'Œil en médecine générale

Diagnostic et Traitement

(1924). 510 pages, 128 figures. . . . . **45 fr.**

H. VILLARD
Professeur agrégé d'Ophtalmologie à la Faculté de Médecine de Montpellier.

Manuel élémentaire d'Ophtalmologie

(1926). 434 pages, 177 figures. . . . . 35 fr.

Professeur E. GALLEMAERTS

Examen microscopique des affections de la Cornée au moyen de la lampe à fente

(1926). 124 pages, 13 figures, 22 planches hors texte. 125 fr.

Félix TERRIEN
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.

SÉMIOLOGIE OCULAIRE

Anatomie — Physiologie — Pathologie

I. — La Calotte Cornéo-Sclérale

(1923). 260 pages, 144 figures. . . . . 40 fr.

II. - Le Diaphragme irido-ciliaire

(1924). 240 pages, 126 figures. . . . . 40 fr.

III. — Le Cristallin

(1926) 240 pages, 158 figures. . . . . 40 fr.

Ouvrages du Dr A. MARTINET

Diagnostic Clinique

Examens et Symptômes

avec la collaboration des Docteurs

DESFOSSES, G. LAURENS, Léon MEUNIER
LUTIER, SAINT-CÈNE, TERSON

5e Édition. 1042 pages, 892 figures : broché. . . . . **95 fr.**
Relié toile. . . . **110 fr.**

Thérapeutique Clinique

avec la collaboration des Docteurs :

DESFOSSES, G. LAURENS, Léon MEUNIER, LOMBON,
LUTIER, MARTINGAY, MOUGEOT, POIX,
SAINT-CÈNE, SÉGARD et TERSON

3e Édition (1926). 1510 pages, 351 figures : broché. . **130 fr.**
Relié toile en 1 volume. . . . . **150 fr.**
Relié toile en 2 volumes. . . . . **165 fr.**

Dr Gaston LYON

Ancien Chef de Clinique médicale a la Faculté de Médecine de Paris

Traité élémentaire de Clinique Thérapeutique

11e Édition (1925). 1408 pages : broché. . . . . **90 fr.**
Relié toile . . . . . **110 fr.**

Précis de Clinique Sémiologique

Diagnostics — Pronostics et Traitements

(1925). 734 pages : broché . . **32 fr.** Cartonné. . . **40 fr.**

A.-B. MARFAN
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.
Médecin de l'hospice des Enfants-Assistés.

Clinique des maladies de la première enfance

(1926). 608 pages. . . . . 58 fr.

A.-B. MARFAN

Les vomissements périodiques avec acétonémie

2e Édition (1926). 88 pages. . . . . 9 fr.

E. TERRIEN
Ancien chef de clinique infantile de la Faculté.

Précis d'alimentation des nourrissons

5e Édition (1926). 322 pages. . . . . 25 fr.

Précis d'alimentation des jeunes enfants du Sevrage à dix ans

5e Édition (1926). 452 pages. . . . . 28 fr

Dr Clotilde MULON
Médecin chef de la Pouponnière du Camouflage.

Manuel de puériculture

2e Édition (1924). 234 pages, 20 figures. . . . . 14 fr.

P. RUDAUX et Ch. MONTET
Accoucheur des hôpitaux. Professeur en chef de la Maternité. — Ancien interne des hôpitaux. Assistant de Puériculture a la Maternité.

Guide Pratique de la Mère

Les deux premières années de l'Enfant.
Notions élémentaires de puériculture.

(1926). 174 pages, 40 figures. . . . . 12 fr. 50

G. LABEAUME
Ancien interne des hôpitaux de Paris.
Chef de Clinique à la Faculté.

Hygiène sociale du Premier âge

2e Édition (1926). 216 pages. . . . . 20 fr.

Jules COMBY
Médecin de l'hôpital des Enfants Malades.

Deux cent soixante
Consultations médicales
Pour les Maladies des Enfants

8e Édition. (1925). 520 pages. . . . . 20 fr.

A. GOSSET
Professeur de Clinique chirurgicale à la Faculté de Médecine de Paris.

Travaux de la Clinique chirurgicale de la Salpêtrière

PUBLIÉS EN COLLABORATION

Première série (1926). 244 pages, 118 figures . . . 65 fr.

V. WALLICH
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.

Ed. LÉVY-SOLAL
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.

Éléments d'Obstétrique

5e Édition (1926). 710 pages, 179 figures. . . . . 40 fr.

RIBEMONT-DESSAIGNES *LEPAGE*

Traité d'Obstétrique

NEUVIÈME ÉDITION REVUE ET MISE A JOUR
par V. LE LORIER
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.

9e Édition (1923). 1574 pages, 587 fig., relié en 1 vol. 95 fr.
Relié en 2 volumes. . . 125 fr.

L.-H. FARABEUF *Henri VARNIER*

Introduction à l'étude clinique et à la pratique des Accouchements

5e Édition (1922). 488 pages, 375 figures . . . . . 58 fr.

Th. TUFFIER *P. DESFOSSES*

Petite Chirurgie pratique

7e Édition (1926). 744 pages, 477 figures. . . . . **54** fr.

Prof. Viggo CHRISTIANSEN
Médecin en chef de l'Hôpital royal du Danemark.

Les Tumeurs du cerveau

2e Édition (1925). 398 pages, 107 figures . . . . . **60** fr.

WELLS P. EAGLETON

Thrombo-Phlébite infectieuse du sinus caverneux

(1926). 160 pages, 16 figures . . . . . **35** fr.

Henri HARTMANN
Professeur de Clinique médicale,
Chirurgien de l'Hôtel-Dieu.

Chirurgie de l'Estomac

Avec la collaboration de NICOLAE BARBILIAN — R. BENSAUDE — CHABRUT-ASTAIX — A. METZGER — de POLIAKOFF — ROBERT TARJAN.

1re Partie (1926). 336 pages, 115 figures (*Travaux de Chirurgie, 6e Série*) . . . . . **52** fr.

André LÉRI
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.

Études sur les affections des os et des articulations

(1926). 460 pages, 128 figures. . . . . 58 fr.

Albert MOUCHET
Chirurgien des hôpitaux de Paris.

Louis TAVERNIER
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Lyon, Chirurgien des hôpitaux.

Pathologie des Ménisques du Genou

(1927). 100 pages, 25 figures. . . . . 18 fr.

R. LERICHE
Professeur de Clinique chirurgicale à la Faculté de Strasbourg.

POLICARD
Professeur d'histologie à la Faculté de Lyon.

Les Problèmes de la Physiologie Normale et Pathologique de l'Os

(1926). 230 pages, 31 figures. . . . . 35 fr.

J. LEVEUF
Chirurgien des hôpitaux de Paris.

Ch. GIRODE *P. MORNARD* *Raoul MONOD*
Chefs de clinique à la Faculté de Paris.

Traitement des Fractures et Luxations des membres

(1925). 464 pages, 247 figures . . . . . 32 fr.

Léon IMBERT *C. ODDO* *P. CHAVERNAC*

Accidents du Travail
Évaluation des Incapacités

2e Édition (1923). 936 pages, 96 figures . . . . . 55 fr.

E. FORGUE *E. JEANBRAU*

Guide pratique du médecin dans les Accidents du Travail

Suites Médicales et Judiciaires

4e Édition (1924). 840 pages . . . . . 55 fr.

Charles DUJARIER

Chirurgien de l'hôpital Boucicaut.

Anatomie des Membres

2e Tirage (1925). 422 pages, 58 planches, 19 figures. 60 fr.

H. TRUC

Professeur de Clinique Ophtalmologique à l'Université de Montpellier

Hygiène oculaire et inspection du travail

appliquées à toutes les professions :

Commerce, Industrie, Agriculture, Administrations

(1926). 184 pages, 19 figures . . . . . 15 fr.

Toute commande de livres doit être accompagnée de son montant augmenté de 10 %. pour la France et de 15 %. pour l'Étranger, pour frais de port et d'emballage.

94 903. — Imprimerie LAHURE, 9, rue de Fleurus, Paris. — 9-1927

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY MEDICAL CENTER
STANFORD, CALIFORNIA 94305
FOR RENEWAL: PHONE 497-6691

DATE DUE

F34
R72
1928
v.4

Roger, G.E.H.ed.
Traite de phys
pathologique.

NAME	DATE
John S. Low	MAY 2 1929
John S. Low	JUN 11 1929
G. E. Warnard	MAR 23 1943

F34
R72
1928
v.4